

14 MEDISINPLANTER FRA BURMA

MED FOKUS PÅ LAKSERENDE EFFEKT

EN LITTERATURSTUDIE



LAP CONG PHAN

AVDELING FOR FARMASØYTISK KJEMI

FARMASØYTISK INSTITUTT

DET MATEMATISK-NATURVITENSKAPELIGE FAKULTET

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2009

Masteroppgave i Farmakognosi

14 medisinerplanter fra Burma med fokus på lakserende effekt

En litteraturstudie

av

Cong Lap Phan

Veileder

Professor Berit Smestad Paulsen

Avdeling for farmasøytisk kjemi

Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

Universitetet i Oslo

Mai 2009

FORORD

Denne masteroppgaven ble utført ved avdeling for Farmakognosi, ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo.

Jeg vil først og fremst takke professor Berit Smestad Paulsen for god veiledning og korrigerings av oppgaven.

Videre vil jeg takke Bente Rasch på farmasøytisk bibliotek, som har skaffet alle artiklene som trengs for å skrive denne oppgaven.

Kirsten Haraldsen for råd om litteratursøk og EndNote.

Karl Egil Malterud for velvillig hjelp med å svare på alle mulige spørsmål, og alle på avdelingen for bidrag til et hyggelig hovedfagsår.

Til slutt vil jeg takke min familie, kjæreste og venner for støtte og oppmuntring gjennom hele studiet.

Cong Lap Phan
Oslo, mai 2009

SAMMENDRAG

I denne masteroppgaven ble det sett på sammenhenger mellom vitenskapelige data som er tilgjengelige og bruken av 14 tradisjonelle medisinplanter, med fokus på lakserende effekt. Plantene er hentet fra Burma-samlingen som ble laget av Arnold Nordal i 1957-1961.

Det ble først og fremst foretatt litteratursøk i databasene Scifinder Scholar 2007, Biological Abstract, ISI Web of Knowledge- Web of Science og PubMed. Søk på synonymnavn ble foretatt i plantedatabasene IPNI, ITIS og Tropicos.

Følgende planter ble studert:

- *Bauhinia acuminata* L.
- *Boehmeria nivea* Gaudich.
- *Cassia fistula* L.
- *Cassia obtusa* Roxb.
- *Cassia tora* L.
- *Coriaria nepalensis* Wall.
- *Costus speciosus* Sm.
- *Emblica officinalis* Gaertn.
- *Hibiscus cannabinus* L.
- *Luffa aegyptiaca* Mill.
- *Mallotus philippinensis* Muell Arg.
- *Momordica cochinchinensis* Spreng.
- *Pavetta indica* L.
- *Zizyphus jujuba* Mill.

Av disse 14 burmesiske medisinplantene brukt som laksativa, ble fire bekreftet å ha sammenheng med vitenskapelige studier. Disse var *Cassia fistula*, *Cassia tora*, *Cassia obtusa* og *Mallotus philippinensis*.

Masteroppgaven har vist mange andre interessante effekter av de studerte plantene, hvor videre studier kan gi håp om å finne nye biologiske aktive substanser. Blant annet kan det nevnes sedativ effekt av *Zizyphus jujuba*, ribosominaktiverende egenskaper av *Luffa aegyptiaca* og leverbeskyttende, antitumor og antioksidant effekt av *Emblica officinalis*.

INNHOLD

Innledning.....	1
Plantene som ble studert	1
Burma-samlingen.....	1
Litt om Burma	2
Hensikten med oppgaven.....	3
Litteratursøk.....	3
Presentasjon av plantene.....	3
Forkortelser.....	4
Kjemiske strukturer	4
Referanser.....	4
<i>Bauhinia acuminata</i>	6
<i>Boehmeria nivea</i>	9
<i>Cassia fistula</i>	14
<i>Cassia obtusa</i>	28
<i>Cassia tora</i>	34
<i>Coriaria nepalensis</i>	53
<i>Costus speciosus</i>	56
<i>Emblica officinalis</i>	65
<i>Hibiscus cannabinus</i>	83
<i>Luffa aegyptiaca</i>	90
<i>Mallotus philippinensis</i>	101
<i>Momordica cochinchinensis</i>	110
<i>Pavetta indica</i>	119
<i>Zyziphus jujuba</i>	123
Konklusjon:	135

INNLEDNING

I denne masteroppgaven vil jeg belyse sammenhenger mellom vitenskapelige fakta som er tilgjengelige og bruken av 14 tradisjonelle medisinplanter, med fokus på lakserende effekt. Plantene er hentet fra Burma-samlingen som ble laget av Arnold Nordal i 1957-1961.

Plantene som ble studert

- *Bauhinia acuminata* L.
- *Boehmeria nivea* Gaudich.
- *Cassia fistula* L.
- *Cassia obtusa* Roxb.
- *Cassia tora* L.
- *Coriaria nepalensis* Wall.
- *Costus speciosus* Smith
- *Embllica officinalis* Gaertn.
- *Hibiscus cannabinus* L.
- *Luffa aegyptiaca* Mill.
- *Mallotus philippinensis* Muell Arg.
- *Momordica cochinchinensis* Spreng.
- *Pavetta indica* L.
- *Zizyphus jujuba* Mill.

Burma-samlingen

Avdeling for Farmakognosi har en unik samling av medisinplanter fra Burma som ble samlet inn av professor Arnold Nordal. Han var ekspert for FN i Burma på 60- tallet, og fikk i oppdrag om å bistå Burmas farmasøytiske industri i deres prosjekt å skaffe landet råmaterialer fra innenlandske kilder. Oppgaven gikk ut på å kultivere viktige medisinplanter som var nødvendig for den farmasøytiske industrien, og kartlegging og nyttiggjøring av den medisinske floraen i Burma.

Hovedkilder til informasjonen var:

- Buddhistmunker
- Lokale medisinmenn
- Vandrende medisinmenn
- Handelsmenn i lokale drogemarkeder
- Vandrende droge handelsmenn
- Profesjonelle drogesamlere

Burma-samlingen består av 441 planter, som ble samlet i 1957-1961 (Nordal, 1963).

Litt om Burma

Navn: Unionsrepublikken Myanmar. Landets internasjonale navn var inntil 1989 Burma, da militærjuntaen Statlig komité for gjenopprettelse av lov og orden (SLORC) endret det til Myanmar.

Statsform: Republikk i Asia

Areal (km²): 676 577

Innbyggertall: 48 137 700 (2009)

Innbyggere per km²: 71,1

Hovedstad: Naypyidaw (Pyinmana)

Offisielt/offisielle språk: Burmansk

Religion: Buddhisme (theravada), kristendom, islam¹.



Kart over Burma²

Klima:

Burma har et tropisk monsunklima med tre markerte årstider: den kjølige og tørre perioden fra november til februar, den hete og tørre årstiden fra mars til mai og regntiden fra mai til oktober. Nedbørmengdene varierer betydelig i de forskjellige deler av landet.

Temperaturene er høye hele året, med unntak av i fjellene. Januartemperaturene ligger i den sørlige delen av landet på mellom 24 °C og 27 °C i middelerdi, og i den nordlige delen på mellom 18 °C og 21 °C. I de varmeste månedene før monsunen (april–mai) ligger middelerdiene mange steder over 30 °C¹.

Planteliv:

Omtrent halvparten av Burmas landareal er dekket av skog. Over 1000 meter finner man eviggrønn skog av eik og furu. I fjellstrøkene nordpå vokser rhododendron opp til 2000-metergrensen. I områder med mer enn 2000 mm årlig nedbør finnes eviggrønne tropiske trær. I regioner med årlig nedbør 1000–2000 mm finnes monsunskoger med trær som feller bladene i den varme årstiden. I strøk med mindre enn 1000 mm nedbør går vegetasjonen gradvis over til krattskog. Opprinnelig gress- og steppeland finnes ikke, men der skog er ryddet, gror det opp bambus, bregner og stivt gress¹.

Hensikten med oppgaven

- Finne den tradisjonelle bruken av plantene i Burma og andre steder i verden
- Finne interessante kjemiske innholdsstoffer i plantene
- Finne informasjon om biologiske, farmakologiske og toksikologiske aktiviteter som er tilgjengelige for plantene
- Trekke konklusjoner med hensyn til om det tradisjonelle bruksområdet synes rimelig i forhold til vitenskapelige kjente data

Litteratursøk

Det ble først og fremst foretatt litteratursøk i databasene Scifinder Scholar 2007, Biological Abstract, ISI Web of Knowledge- Web of Science og PubMed. Artikler på andre språk enn engelsk ble ikke tatt med på grunn av språkproblemer, men hos noen planter ble abstrakt likevel brukt fordi det har blitt gjort få studier eller studien er relevant til lakserende effekt. Bruk av abstrakt nevnes i referanselisten. The International Plant Names Index (IPNI), Integrated Taxonomic Information System (ITIS) og Tropicos ble benyttet for å finne eventuelle synonymmer.

Presentasjon av plantene

- Latinsk navn
- Familie
- Synonym
- Burmesisk navn
- Andre navn
- Litt om planten
- Tradisjonell bruk
- Vitenskapelige undersøkelser
 - Kjemiske studier
 - Biologiske/farmakologiske studier
 - Toksikologiske studier
- Diskusjon og konklusjon
- Kjemiske strukturer
- Referanser

Det latinske navnet, familie og burmesisk navn ble oppgitt av Nordal (1963). Eventuelle synonymmer og andre navn på plantene ble også oppgitt, ellers er de funnet fra IPNI, ITIS og Tropicos.

Forkortelser

µg - mikrogram
ALT – alanin aminotransferase
AST – aspartat aminotransferase
CAT – katalase
g – gram
GPx – glutation peroksidase
GSH – glutation
i.p. – intraperitoneal
p.o. – peroral
ppm – parts per million = deler per million
SGOT – serum glutamat oxaloacetat transaminase
SGPT – serum glutamat pyruvat transaminase
SOD – superoksid dismutase

Kjemiske strukturer

Kjemiske strukturer av innholdsstoffer med påvist lakserende effekt er tatt med på slutten av hvert kapittel. Tall med parentes rundt seg og i fet skrift henviser til denne delen, f. eks. **(1)**, **(2)**.

Referanser

Referanser av artikler og bøker til teksten er skrevet i parentes med forfatternavn og årstall, f. eks. (Lee *et al.* 2000). Referanser til internett er skrevet med hevet tall, f. eks. ^{1,2}.

Referansekomentar

(*) etter familienavn eller plantens navn henvises til referansekomentar.

Referanser til innledning

Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.

Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma I: collection of research materials from indigenous sources during the years 1957-1961. *Hellstøm & Nordals boktrykkeri*, Oslo.

Internettreferanser

¹ Store norske leksikon: [http://www.storenorskeleksikon.no/Myanmar_\(Burma\)](http://www.storenorskeleksikon.no/Myanmar_(Burma)), 31.04.09

² http://dev.prenhall.com/divisions/hss/worldreference/images/mm_countrymap.gif, 31.04.09

BAUHINIA ACUMINATA



BAUHINIA ACUMINATA

Latinsk navn: *Bauhinia acuminata* L.

Familie: *Leguminosae*

Burmesisk navn: Maha-hlega-byu, Swe-daw

Litt om planten

Bauhinia acuminata er en busk omtrent 3 meter høy, som vokser i store deler av Sørøst-Asia. Den finnes ofte i hagene til folk i Malaysia, og vokser vilt i fjellene i Perak (Burkill, 1966).

Tradisjonell bruk

Burma:

Blomstene ble brukt som lakserende middel (Nordal, 1963).

Indonesia:

I Vest-Java ble ekstraktet av roten brukt mot hoste (Burkill, 1966).

Malaysia:

I Perak ble bladene brukt til behandling ved sår dannelse i nesen (Burkill, 1966).

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Ingen studier funnet

Biologiske studier

Ingen studier funnet

Toksikologiske studier

Ingen studier funnet

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Ingen biologiske og toksikologiske studier har blitt rapportert. Det er derfor uklart om den tradisjonelle bruken av planten som lakserende middel, mot hoste og sårdannelse har sammenheng med vitenskapelige undersøkelser.

Referanser

- Burkill, I. H. (1966). A dictionary of the economic products of the Malay peninsula. *Ministry of agriculture and co-operatives, Malaysia*, Kuala Lumpur, **1**, 313.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.

Bildereferanser

1. <http://media.photobucket.com/image/%20bauhinia%20acuminata/kuehlapis/newalbum/wbauhinia1.jpg>, 01.05.09
2. <http://media.photobucket.com/image/%20bauhinia%20acuminata/kuehlapis/newalbum/wbauhinia2.jpg>, 01.05.09.

BOEHMERIA NIVEA



BOEHMERIA NIVEA

Latinsk navn: *Boehmeria nivea* Gaudich.

Familie: *Urticaceae*

Synonym: *Ramium niveum* (L.) Small, *Urtica nivea* L. (ITIS og Tropicos).

Burmesisk navn: Lashen

Andre navn: Ramie

Litt om planten

Boehmeria nivea er en liten busk med urteaktige grener, som finnes i India, Malaysia, Kina og Japan. Bladene er store og ovale, spisse, tannete og hvite i undersiden, mens blomstene er grønne og hårete (Kirtikar *et al.*, 1975). *B. nivea* er tradisjonelt kjent for dets innhold av fiber (Nordal, 1963).

Tradisjonell bruk

Burma:

Roten ble tradisjonelt brukt som laksativa (Nordal, 1963).

India:

Roten er lakserende og bladene virker oppløsende (Kirtikar *et al.*, 1975).

Kina og Taiwan:

Tradisjonelt brukt som vanddrivende og antipyretisk middel (Lin *et al.*, 1998).

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Røtter:

Tre forbindelser ble isolert fra rota og identifisert som β -sitosterol, daucosterol og 19α -hydroksyursolsyre i henhold til deres spektroskopiske data (Li *et al.*, 1996).

Biologiske studier

Hemming av hepatitt B virus produksjon i HepG2 2.2.15 celler

Hepatitt B virus (HBV) tilhører Hepadnaviridae familien og er en ikke-cytopatisk DNA virus med et ikosahedral kapsid, som replikerer via revers transkripsjon av et RNA intermediat. HPV har infisert mer enn 4 millioner mennesker i verden, hvorav ca. 20 % av pasienter som blir smittet kan få kronisk hepatitt, lever cirrhose og hepacarcinoma (Huang *et al.*, 2006).

En forskningsgruppe fra Taiwan har undersøkt effekten av *B. nivea* rotekstrakt på hepatitt B virus (HBV), ved bruk av HBV-produserende hepatoma HepG2 2.2.15 celler. Tørkede røtter ble kokt med etanol (200 ml/l), filtrert, frysetørket og oppløst i normal PBS (100 g/L) for videre undersøkelse. Anti-HBV aktivitet ble bestemt ved å måle utskillingen av HBV partikler som HBsAg, HBeAg og HBV DNA i supernatant ved bruk av ELISA og kvantitativ real-time PCR. Replikasjonsintermediat HBV DNA og HBV RNA i cellene ble målt ved bruk av Southern og Northern punktbestemmelse.

Resultatet viste at utskillingen av HBeAG var signifikant undertrykket sammenlignet med kontrollen, hvor ca. 60 % hemming ble observert i celler behandlet med 100 mg/L rotekstrakt. HBsAg ble ikke påvirket. Mengden av viral DNA utskilt i mediet (supernatant HBV DNA) var også dramatisk redusert, omtrent 95 % hemming av DNA sekresjonen i 12 dagers kulturen (behandlet med 10 mg/L). *B. nivea* rotekstrakt viste derimot ingen hemmende effekt på viral DNA replikasjon og viral mRNA uttrykk i HepG2 2.2.15 celler (Huang *et al.*, 2006).

Anti-hepatitt B virus aktivitet i HBV-viremi SCID mus

I en videre studie har Chang *et al.* (2008) undersøkt anti-hepatitt B aktivitet av *B. nivea* rotekstrakt *in vivo*. HBV-produserende cellelinjer, HepG2 2.2.15, ble implantert i SCID mus (mus med mangel på immunitet) for å stimulere HBV-viremi. Serum HBsAG, HBV DNA og tumorvekst ble deretter analysert.

Studien indikerte en hemmende effekt av *B. nivea* rotekstrakt på produksjonen av HBsAg og HBV DNA. Ved oral administrasjon av ekstraktet ble nivået av HBsAg redusert med 32.6 %, og nivået av HBV DNA med 40 %. Ved intraperitoneal administrasjon ble nivået av HBsAg redusert med 18.4 %, mens HBV DNA nivået ble redusert med 85 %. Det ble også sett en 75 % hemming av NK-celle aktivitet (undersøke effekten på medfødt immunitet) i dyr som ble injisert med ekstraktet intraperitonealt. Ingen effekt ble registrert på tumorveksten.

Evaluerings av leverbeskyttende og antioksidant aktivitet

Røtter av *B. nivea* har i en studie blitt undersøkt for forholdet mellom leverbeskyttende og antioksidant aktivitet. Røtter ble tørket, kokt med vann, filtrert, blandet, konsentrert og frysetørket. Pulveret ble deretter oppløst i saltvann (100, 300, 500 mg/ml/kg) for videre dyrestudie. Som metode ble CCl₄-indusert hepatotoksisitet i Wistar albino hannrotter anvendt. Dyrene ble delt i ni grupper med seks rotter i hver. Gruppe 1 fikk normal saltvann (10 ml/kg, p.o.) og var kontroll, gruppe 2 ble injisert med CCl₄/olivenolje (3 ml/kg), mens gruppe 3-9 fikk løsninger av ekstraktet og silymarin, og deretter CCl₄/olivenolje.

Leverskade ble målt ved biokjemiske studier på aktivitetene til glutamat oxaloacetat transaminase (GOT) og glutamat pyruvat transaminase (GPT), og ved histopatologiske undersøkelser. Den antioksidante effekten av ekstraktet ble evaluert ved FeCl₂-askorbinsyre-indusert lipidperoksidering i rottelever homogenat, og aktiv oksygen scavenging aktivitet med elektronspinn resonans (ESR) spektrometre ved bruk av 5,5-dimetyl-1-pyrrolin-N-oksid (DMPO).

B. nivea rotekstrakt hos behandlede dyr reduserte de økte enzymaktivitetene til sGOT og sGPT, forårsaket av CCl₄. Dette ble også bekreftet i den histologiske observasjonen.

Ekstraktet (10 mg/ml) hadde 76 % hemming på lipidperoksidering, og viste også scavenger aktivitet ved å hemme DMPO-OOH signal intensitet dannet fra HPX-XOD systemet (Lin *et al.*, 1998).

Antiinflammatorisk og leverbeskyttende effekt

Den antiinflammatoriske og leverbeskyttende effekten av *B. nivea* og *B. nivea nippononivea*, ble evaluert av Lin *et al.* (1997). Tørkede røtter ble kokt, blandet, filtrert, konsentrert og frysetørket. Pulveret ble deretter oppløst i normalt saltvann for å lage forskjellige løsninger (100, 300 og 500 mg/ml/kg), som ble brukt for videre testing. Det ble utført undersøkelser på karragenin-indusert ødem på rottepoter for å måle antiinflammatorisk aktivitet, og acetaminofen (paracetamol, APAP)- og D-galaktosamin (D-GalN)-indusert hepatotoksisitet på rotter for å studere leverbeskyttende effekt.

Resultatene indikerte en rask økning av rottepottevolum etter injeksjon med karragenin. I gruppene behandlet med vannekstrakt av *B. nivea*, *B. nivea nippononivea* og indometacin, ble det sett en signifikant antiinflammatorisk effekt. Den maksimale hemmingen ble observert etter tre eller fire timer. Vannekstraktene bidro også til reduserte nivåer av GOT og GPT, forårsaket av APAP og D-GalN forgiftning. Dosene på 300 mg/kg og 500 mg/kg hadde best leverbeskyttende effekt på APAP-indusert levertoksisitet, mens dosene på 100 mg/kg og 300 mg/kg hadde en moderat effekt på D-GalN-indusert hepatotoksisitet. De histopatologiske observasjonene viste en forbedring av hepatiske lesjoner hos behandlede dyr, som var sammenlignbare med silyramin (standard).

Toksikologiske studier

Ingen studier funnet

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Klinisk behandling med interferon alfa (INF- α) og nukleosid analogene lamivudin (3TC), adefovir eller entecavir er vanlig ved kronisk hepatitt type B, men disse legemidlene kan gi resistens og må ofte kombineres. Dette fører til økte bivirkninger og utilfredsstillende effekt, og derfor er det stor etterspørsel for nye og bedre terapier innenfor dette området (Huang *et al.*, 2006). Studier av *B. nivea* har indikert hemmende effekt på hepatitt B virus produksjon i HepG2 2.2.15 celler, og hepatitt B virus aktivitet i HBV-viremi SCID mus. Rotekstraktene hadde ingen hemmende effekt på viral DNA replikasjon og RNA uttrykk, eller på tumorceller. Mekanismen kan derfor være forskjellig fra nukleosid analogene, men flere studier må til for å kartlegge denne virkningen (Chang *et al.*, 2008, Huang *et al.*, 2006).

B. nivea har vist leverbeskyttende effekt ved CCl₄-indusert hepatotoksisitet i Wistar albino hannrotter. Behandlede dyr reduserte enzymaktivitetene til sGOT og sGPT, og aktiviteten ble også bekreftet i den histologiske observasjonen. Studien antyder at den beskyttende effekten

er relatert til antioksidant effekt (Lin *et al.*, 1998). Leverbeskyttende effekt ble også påvist av Lin *et al.* (1997) ved bruk APAP- og D-GalN-indusert hepatotoksisitet.

I tillegg har vannekstrakt av røttene demonstrert antiinflammatorisk aktivitet mot karragenin-indusert ødem på rottepoter. Mekanisme og aktivitet av rene forbindelser gjenstår å bli undersøkt (Lin *et al.*, 1997).

I Burma og India ble planten brukt som laksativa. Ingen biologiske studier har imidlertid rapportert dette. Studie på antiinflammatorisk effekt kan underbygge den tradisjonelle bruken som antipyretisk middel i Kina og Taiwan.

Referanser

- Chang, J. M., Huang, K. L., Yuan, T. T., Lai, Y. K. & Hung, L. M. (2008). The Anti-hepatitis B Virus Activity of Boehmeria nivea Extract in HBV-viremia SCID Mice. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*.
- Huang, K.-L., Lai, Y.-K., Lin, C.-C. & Chang, J.-M. (2006). Inhibition of hepatitis B virus production by Boehmeria nivea root extract in HepG2 2.2.15 cells. *World journal of gastroenterology WJG*, **12**, 5721-5725.
- Kirtikar, K. R., Basu, B. D. & Blatter, E. (1975). Indian medicinal plants. *Bishen Singh Mahendra Pal Singh*, Dehra Dun, **3**, 2344-2345.
- Li, W., Ding, L. & Li, B. (1996). Studies on the chemical constituents of the root of Boehmeria nivea (L) gaud. *Zhongguo Zhongyao Zazhi*, **21**, 427-428. (Kinesisk artikkel, abstrakt brukt).
- Lin, C. C., Yen, M. H., Lo, T. S. & Lin, C. F. (1997). The antiinflammatory and liver protective effects of Boehmeria nivea and B. nivea subsp. nippononivea in rats. *Phytomedicine*, **4**, 301-308.
- Lin, C. C., Yen, M. H., Lo, T. S. & Lin, J. M. (1998). Evaluation of the hepatoprotective and antioxidant activity of Boehmeria nivea var. nivea and B. nivea var. tenacissima. *Journal of Ethnopharmacology*, **60**, 9-17.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.

Bildereferanser

1. http://www.plantsystematics.org/users/jdelaet/1_13_09_2/oeploa838/nDSC_5620.JPG, 01.05.09
2. <http://www.hkflora.com/v2/vascular/photo/image009.jpg>, 01.05.09

CASSIA FISTULA



CASSIA FISTULA

Latinsk navn: *Cassia fistula* L.

Familie: *Leguminosae*

Synonym: *Cassia fistulosa* L.

Burmesisk navn: Ngu

Andre navn: Mannastang, Rørkassia, Purging cassia (rensende kassia), Casse officinale, Canna fistula, Indian Laburnum (Chatterjee and Pakrashi, 1992, Nordal, 1963).

Litt om treet

Cassia fistula vokser i store deler av India, Sri Lanka, Burma, Malaysia og Kina. Det dyrkes også som pynt på grunn av sine vakre hengende blomster, som er gule og velduftende. Treet er middelstort og kan bli opptil 9 meter høyt. Det har tallrike små frø som ligger i modne belger dekket av et svart fruktkjøtt. Treet blomstrer i mars-mai og får frukt i mai (Chatterjee and Pakrashi, 1992, Kirtikar *et al.*, 1975, Sivarajan, 1994).

Tradisjonell bruk

Burma:

Frukten ble brukt som laksativa (Nordal, 1963).

India:

I Østen har fruktkjøttet lenge vært et populært hjelpemiddel mot forstoppelse, og bruken av det var hovedårsaken til spredning av planten. Rotbarken, bladene, og blomstene ble også brukt som lakserende middel (Burkill, 1966, Chatterjee and Pakrashi, 1992).

Bladene og barken til stammen inneholder tannin og ble brukt mot hudlidelser. Avkok av barken var en god lotion mot sår og sårdannelse (Burkill, 1966).

Juice av blader ble brukt ved hudsykdommer og spedalskhet (Chatterjee and Pakrashi, 1992).

Ayurveda-retningen brukte røttene mot hudsykdommer, spedalskhet, tuberkulose, syfilis og brennende følelser. Bladene virket lakserende, helbredet magesår, reumatisme og saften ble gitt ved erysipelas (streptokokkinfeksjon i huden). Knoppene virket lakserende, febernedsettende, kurerte hudsykdommer og spedalskhet. Blomstene har en bitter skarp smak, virket kjølede, sammentrekkende og gav flatulens. Frukten gav aromatisk smak, var fordøyelig, kjølede, lakserende, febernedsettende, kurerte spedalskhet, hjertesykdommer og buksmerter. Frøene er søte, oljeaktige, virket lakserende og forbedret appetitten (Kirtikar *et al.*, 1975).

Yunani-retningen brukte bladene for å redusere inflammasjon, mens blomstene var lakserende. Frukten virket feberstillende, lakserende, abortfremkallende, beroligende, reduserte inflammasjon og varme fra kroppen. Den var også effektiv ved brystlidelser,

halsproblemer, leversykdommer, øyesykdommer og reumatisme, men kan gi astma. Frøene virket emetiske (Kirtikar *et al.*, 1975).

Pakistan:

Frukten og frøene ble brukt som lakserende middel (Kirtikar *et al.*, 1975).

Kambodsja:

Barken og stammen ble gitt ved dysenteri (Kirtikar *et al.*, 1975).

Zimbabwe:

Planten ble brukt som kur mot malaria, tropesykdom, blodforgiftning, miltbrann og dysenteri (Kirtikar *et al.*, 1975)

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Røtter:

En kjemisk undersøkelse av røttene til *C. fistula* ble utført i 2003. Ved bruk av kolonnekromatografi ble det funnet 19 ulike forbindelser (se tabell 1) (Lee *et al.*, 2003).

Tabell 1. De 19 kjemiske forbindelsene som ble isolert fra røttene.

Syv antrakinoner	chrysophanol, physcion, emodin, aloe-emodin, 11-acetylaloe-emodin, rhein, citreorosein
Fire flavan-3-oler:	(-)-epiafzelechin, (+)-afzelechin, (-)-epicatechin, (+)-catechin
Tre steroler:	en blanding av β -sitosterol og stigmasterol, β -sitosterol-3-O- β -glucopyranosid
Et triterpen	lupeol
Fire glyserider	en blanding av glyserol-1-tetraecosanoat og glyserol-1-pentaeicosanoat, trimyristin og glyserol trilinolat.

Et nytt flavonoid diglykosid har blitt isolert og karakterisert som rhamnetin-3-O- β -D-glukopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glukopyranosid (Vaishnav and Jain, 2004).

Stamme, bark og ved:

Lupeol, β -sitosterol, hexacosanol, tannin, leucoantocyanidin-5,4'-dihydroxyflavan-3,4-diol, barbaloin, fistucacidin, en optisk inaktiv leucoantocyanidin, 3,4,7,8,4'-pentahydroxyflavan, rhein og en dimerisk proanthocyanidin har blitt isolert (Chatterjee and Pakrashi, 1992).

Barken inneholder også oxymetylantrakinon (Kirtikar *et al.*, 1975).

Blader:

Rhein og dets glukosider, sennosid A (1) og B (2) har blitt isolert fra bladene (Chatterjee and Pakrashi, 1992).

Fra bladene har også syv nye biflavanoider og to triflavanoider blitt isolert (Morimoto *et al.*, 1988).

Blomster:

Ceryl alkohol, fistulin, leukopelargonidin tetramer, kaempferol, rhein og et nytt diantrakinon glykosid har blitt rapportert (Chatterjee and Pakrashi, 1992).

Frukt og belg:

Frukten inneholder en kilde av viktige næringsstoffer og energi for mennesket. Det har blitt rapportert en energiverdi på 18kJ/g, et K-innhold som var 2.5 ganger høyere enn gjennomsnittet av K-innholdet i fem vanlige frukter (eple, aprikos, fersken, pære og appelsin) og et Ca-innhold som var 16 ganger høyere. I tillegg var innholdet av Fe^{++} , Cu^{++} , Mn^{++} og Zn^{++} betydelig høyere enn i de fem nevnte fruktene (Barthakur *et al.*, 1995).

Oxymetylantrakinon (Kirtikar *et al.*, 1975), 4,5-dihydroksy antrakinon-2-karboksytsyre (rhein), glukose, fruktose, sakkarose og garvesubstanser (Khaleque and Haroon, 1970) har blitt isolert fra frukten.

1,4-dihydroxy-6,7-dimetoxy-2-metyl-antrakinon-3-karboksytsyre (fistulinsyre) har blitt isolert fra belg (Chatterjee and Pakrashi, 1992). Det samme har et nytt antrakinonderivat, karakterisert som 3-formyl-1-hydroksy-8-metoksy-antrakinon (Rani and Kalidhar, 1998).

Frø:

Fire nye forbindelser 5-(2-hydroksyfenokymetyl)furfural, (2'S)-7-hydroksy-5-hydroksymetyl-2-(2'-hydroksypropyl)kromon, benzyl 2-hydroksy-3,6-dimetoksybenzoat og benzyl 2 β -O-D-glucopyranosyl-3,6-dimetoksybenzoat, og fire kjente forbindelser, 5-hydroxymetylfurfural, (2'S)-7-hydroksy-2-(2'-hydroksypropyl)-5-metylchromone, og to oxyantrakinoner, chrysophanol og chrysophanin har blitt isolert og identifisert fra frøene (Kuo *et al.*, 2002).

Frø inneholder også sukker og galactomannan (Chatterjee and Pakrashi, 1992).

Annet:

Syv nye biflavanoider og to triflavanoider i tillegg til clitorin, chrysophansyre, emodin, epicatechin, (-)-epiafzelechin og dets 3-O-glukosid, kaempferol-3 β -glukosid, kaempferol-3-neohesperidosid, flobafen og procyanidin har blitt rapportert (Chatterjee and Pakrashi, 1992).

Biologiske studier

Sennosid B aktive konsentrater

Sennosid B eller en blanding av sennosid A og B er kjent for å ha lakserende effekt (Samuelsson, 1999). Eksempel på legemidler med slike innholdsstoffer er Pursennid og Senokot¹. Chowdhury *et al.* (1996) har undersøkt sennosid B innholdet av *C. fistula* frukt, og dets mulighet som lakserende middel.

Materialer og metode:

5 kg modne frukt som inneholdt 17,63 % fuktighet ble delvis knust for å separere fruktkjøttet fra frø og frøggjemme. Frø og frøggjemme ble vasket med vann for å separere resterende fruktkjøtt. Det ble konsentrert ved 60 grader til en masse og blandet med separerte fruktkjøtt. Total fruktkjøtt etter tørking ved 60 grader veide 1223,12 gram med innhold av 15,9 % fuktighet. Isolering av sennosid B konsentrat ble gjort på to måter. Den ene ved å ekstrahere fruktkjøttet med fortynnet alkohol, og den andre med vann. Sennosid B ble identifisert ved hjelp av standard fargetest og tynnsjikt-kromatografi. Mengden ble bestemt etter den britiske farmakopé. I tillegg ble det gjort en farmakologisk studie av sennosidekstraktene. Standard sennosid B og alkoholekstrakt med sennosid B konsentrat ble gitt oralt til rotter i lik konsentrasjon av den aktive bestanddelen, og deres lakserende egenskaper ble observert.

Resultater:

Ut fra studien ble det totale fruktkjøttet til *C. fistula* funnet å inneholde 4,55 % sennosid B. Vannekstraktet inneholdt kun 0,74 %, mens alkoholekstraktet gav 4,23 % (se tabell 2). Sennosidinnholdet var derfor tilfredsstillende, og lakserende egenskaper av alkoholekstraktet viste seg å være veldig lik med standard sennosid B (se tabell 4).

Tabell 2. Analyse av hele frukter, total fruktkjøtt, vann og alkoholekstrakt av *C. fistula* frukt på tørr vektgrunnlag.

Ekstrakt	Sennosid B %	Total aske %	Vannløselig aske %	Syreuløselig aske %	Sulfatholdig aske %	Reduserende sukker før hydrolyse %	Reduserende sukker etter hydrolyse %	Sukrose %	Annet %
Total fruktkjøtt	4.55	8.2	2.84	4.4	11.5	29.31	50	38.13	16
Vannekstrakt	0.74	4.14	1.13	3	8.51	21.16	45.59	46.14	-
Alkoholekstrakt	4.23	3.26	2.69	0.142	5.53	16.13	48.10	60.38	-
Hele frukter	1.14	3.3	0.7	2.4	5.22	8.59	19.66	20.91	64

Tabell 3. Sammenligningsstudier med andre *Cassia* arter.

Utvalg	Sennosid B %	Syreuløselig aske %	Sulfatholdig aske %
<i>Cassia fistula</i> frukt	1.14	2.39	5.22
<i>Cassia angustifolia</i> frukt	2.2	Ikke mer enn 2	Ikke mer enn 6
<i>Cassia acutifolia/angustifolia</i> blader	2.5	Ikke mer enn 2	Ikke mer enn 12
<i>Cassia acutifolia</i> frukt	3.4	Ikke mer enn 2	Ikke mer enn 6

Tabell 4. Effekt av *C. fistula* alkoholekstrakt og standard sennosid B på rotteekskrement.

Navn av legemidler og grupper	Dose (mg/kg)	Gjennomsnitt av antall ekskrementgranulat i de første 6 timene etter dosering \pm SEM	% av bløt granulat i løpet av 6 timer	Gjennomsnitt av antall ekskrementgranulat i 18 timer etter de første 6 timer med observering \pm SE	% av bløte granulater i løpet av 18 timer	% av bløte granulater
Kontroll (10)	5 ml/kg (vann)	2.0 \pm 1	Nil	30.00 \pm 2	Nil	Nil
Sennosid B (10)	10 mg/kg	7.9 \pm 1	63.29	19.7 \pm 1	45.68	50.75
Alkoholekstrakt av <i>Cassia fistula</i> (10)	Konsentrat med 10 mg/kg (sennosid B)	7.7 \pm 1	60.54	22.6 \pm 1	42.00	51.00

Nil: null/ingenting

Antibakteriell og antifungal aktivitet:

I et forsøk på å påvise nye kilder av antimikrobielle midler, utførte Duraipandiyan og Ignacinumthu (2007) en screening av blomsterekstrakt av *C. fistula* mot patogene bakterier og sopp. Blader ble malt til pulver og ekstrahert med heksan, kloroform, etylacetat, metanol og vann. Antibakteriell undersøkelse ble utført ved plate-diffusjonsmetoden, der streptomycin ble brukt som positiv kontroll. Hemmende soner ble bestemt. Den antifungale aktiviteten ble bestemt ved minste hemmende konsentrasjon (MIC).

Resultatene viste at alle ekstraktene hadde antibakteriell aktivitet mot gram-positive bakterier. Blant gram-negative bakterier var det bare *Pseudomonas aeruginosa* som var følsom.

Etylacetat alene viste høyest aktivitet mot seks typer sopporganismer, og ble derfor undersøkt videre ved bruk av kromatografiske teknikker. En krystall ble isolert og ble bekreftet som 4-hydroksybenzoesyrehydrat. Denne forbindelsen viste antifungal effekt mot *Trichophyton mentagrophytes* og *Epidermophyton floccosum* (MIC 0,5 mg/ml for begge) (Duraipandiyan and Ignacinumthu, 2007).

I et annet forsøk isolerte Yadava and Verma (2003) et nytt bioaktiv flavonglykosid fra den acetonoppløselige fraksjonen av de avfattede frøene til *C. fistula*. Det ble karakterisert som 5,

3', 4'-tri-hydroksy-6-methoxy-7-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -D-galactopyranosid. Ved en videre studie ble det sett at forbindelsen hadde relativ god antibakteriell aktivitet mot gram-positive bakterier som *Staphylococcus aureus* og *Bacillus subtilis*, og gram-negative bakterier som *Klebsiella pneumoniae* og *Escherichia coli*. Forbindelsen viste også god antifungal aktivitet ovenfor *Aspergillus niger* og *Fusarium oxysporum*.

Effekt på blodglukose og lipidprofil i streptozotocin diabetiske rotter

En studie har undersøkt hypoglykemisk og hypokolesterolemisk potensial av heksanekstrakt av *C. fistula* bark. Eksperimentet ble utført både på normal og streptozotocin-indusert diabetiske rotter, hvor dyrene ble behandlet med dosene 0.15, 0.30 og 0.45 g/kg kroppsvekt av ekstraktet i 30 dager.

Studien viste at gruppene behandlet med ekstraktet kunne undertrykke det forhøyede blodglukosenivået mot normal. Dosen 0.45 g/kg kroppsvekt viste seg å være mest signifikant. Ekstraktet viste også bemerkelsesverdige forbedringer i lipidprofilen (total kolesterol, triglyserid, HDL-kolesterol, LDL og VLDL-kolesterol) for den høye dosen, sammenlignet med den diabetiske kontrollgruppen (Nirmala *et al.*, 2008).

I en annen studie ble 90 % etanol (EtOH), 95 % EtOH, etylacetat (EtOAC), metanol (MeOH) og butanol (BuOH)-ekstrakt av vannløselige fraksjoner av røtter testet for hypoglykemisk aktivitet. Albino rotter ble anvendt, og dyrene ble fastet i 18 timer. Ekstraktene ble deretter administrert oralt som en enkeltdose på 250 mg/kg. Blodprøver ble hentet ved begynnelsen av eksperimentet og etter tre timer.

Studien viste 34 %, 38 %, 41 %, 36 % og 37 % hypoglykemisk aktivitet for 90 % EtOH, 95 % EtOH, EtOAC og BuOH-ekstraktene (Vaishnav *et al.*, 2006).

Studier på antioksidant aktivitet

Manonmani *et al.* (2005) har undersøkt antioksidant aktivitet av *C. fistula* blomster i alloxan-indusert diabetiske rotter. Under diabetes ble det observert signifikant økte nivåer av lipidperoksidierungsprodukter som TBARS, CD og HP, og redusert nivå av GSH. Behandling med vannekstrakt av blomstene indikerte en signifikant nedgang av de forhøyede nivåene, samtidig som GSH økte. Lave nivåer av hjerte antioksidantenzymmer (som SOD, CAT, GPx og GR) i diabetiske rotter, ble også signifikant normalisert etter behandlingen.

Forskjellige plantedeler har i en studie blitt bestemt for antioksidant aktivitet, ved bruk av metodene Trolox ekvivalent antioksidant kapasitet (TEAC) og jern-reduserende antioksidant effekt (FRAP). I tillegg ble innholdet av totale fenoler, proantocyanidiner og flavonoider bestemt.

Begge undersøkelsene viste at barken hadde høyest antioksidant effekt, etterfulgt av gamle blader, unge blader og grener. I de reproduktive delene hadde belger mest effekt, etterfulgt av blomsterknopp og blomster. Resultatene viste at den antioksidante effekten var sterk knyttet til det totale fenoliske innholdet og innholdet av proantocyanidiner (Luximon Ramma and Soobrattee, 2002).

En annen studie har også undersøkt antioksidant effekt av de ulike plantedelene. Både reduserende evne, oksygen radikal scavenging aktivitet, peroksid hemmende potensial og DPPH radikal scavenging egenskaper av alkoholekstrakt av stammebark, blader, blomster og fruktkjøtt ble undersøkt.

Resultatene indikerte at metanolekstrakt fra stammebark og fra bladene hadde høyest antioksidant aktivitet. Det ble funnet lite antioksidant aktivitet i blomster og i fruktkjøtt, selv om det er rapportert mange antioksidant antrakinoner (Siddhuraju and Mohan, 2002).

Sårhelende effekt på infiserte albino rotter

En studie på albino rottemodell ble utført for å avdekke det sårhelende potensialet av *C. fistula*. 48 dyr ble brukt i eksperimentet, hvorav halvparten ble behandlet med 10 % salve av planteekstraktet.

Det ble observert fullstendig heling i de behandlede rottene etter dag 16, mens for kontrollgruppen ble samme resultat oppnådd etter omtrent 30 dager. I tillegg hadde total bakteriemengde fra granulasjonsvev blitt redusert fra 10^9 CFU til 10^4 CFU på den fjerde dagen, sammenlignet med kontrollgruppen som hadde 10^7 CFU. Innholdet av protein, DNA, kollagen, heksosamin og uronisk syre ble også målt (se tabell 5) (Senthil Kumar *et al.*, 2006).

Tabell 5. Biokjemisk analyse av granulasjonsvev

Parameter	Dag 4	Dag 8	Dag 12	Dag 16
% sårhelende				
Kontroll	12.4 ± 2.0	30 ± 2.92	60.2 ± 3.35	70 ± 4.06
Behandlet	21 ± 2.24*	42.4 ± 3.05*	83.8 ± 2.86*	96 ± 1.58*
Protein (mg/100mg)				
Kontroll	3.11 ± 0.46	5.95 ± 0.55	9.77 ± 0.63	15.87 ± 0.31
Behandlet	7.27 ± 0.41*	11.63 ± 0.53*	16.01 ± 0.28*	28.03 ± 0.44*
DNA (mg/100mg)				
Kontroll	2.67 ± 0.12	3.75 ± 0.12	5.49 ± 0.21	4.29 ± 0.13
Behandlet	2.25 ± 0.08	2.65 ± 0.28	4.21 ± 0.16	3.64 ± 0.29
Kollagen (mg/100mg)				
Kontroll	7.09 ± 0.26	9.22 ± 0.15	14.82 ± 0.46	18.72 ± 0.31
Behandlet	14.37 ± 0.28*	22.48 ± 0.97*	30.58 ± 0.37*	37.43 ± 0.64*
Hexosamin (mg/100mg)				
Kontroll	0.78±0.13	1.66 ±0.21	4.17 ±0.23	5.09 ±0.62
Behandlet	1.07±0.12	2.87 ±0.26*	7.87±0.29*	10.49±0.46*
Uronisk syre (mg/100mg)				
Kontroll	3.23±0.15	4.78 ±0.16	2.42 ±0.19	1.69±0.13
Behandlet	5.36±0.20*	4.63±0.15	3.61±0.20*	2.13 ±0.152*

Data har blitt vist som mean ± SD, * Signifikant forskjell ved $P < 0.05$.

Antitussiv effekt

Metanolekstrakt av blader av *C. fistula* har vist antitussiv effekt i en hostemodell, induisert av svoveldioksidgass i hvite albino mus. Ekstraktet viste signifikant aktivitet i hemmingen av hosterefleksen ved dosen 600 mg/kg, sammenlignet med kontrollgruppen. Effekten var sammenlignbar med kodeinfosfat (Bhakta *et al.*, 1998).

Antifertilitetsaktivitet i mus

I 1999 undersøkte Yadav and Jain (1999) antifertilitetseffekt av *C. fistula* i mus. Det viste seg at vannekstrakt av frøene ved en dose på 100 mg/kg kroppsvekt, reduserte sjansen for graviditet med hele 57.14 %. Ved å øke dosen til 200 mg/kg kroppsvekt, resulterte det til 71.43 %. Ingen implantasjon ble funnet, det vil si 100 % hemming av graviditet ble oppnådd da dosen ble økt til 500 mg/kg kroppsvekt.

Leverbeskyttende aktivitet

En studie gikk ut på å undersøke effekten av *C. fistula* bladekstrakt på leverskader induisert av dietylnitrosamin (DEN). DEN er klassifisert som kreftframkallende middel og eksperimentelle forsøk på dyr har vist hepatotoksiske egenskaper. Under forsøket ble etanolekstrakt av bladene administrert peroralt i løpet av 30 dager.

Studien indikerte at ekstraktet hadde en beskyttende effekt mot DEN-indusert leverskade og oksidativ stress hos rotter, hvor det ble observert en normalisering av aktivitetene til AST, ALT og ALP. Aktivitetene til både SOD og CAT ble også redusert (Pradeep *et al.*, 2007).

I en annen studie ble n-heptan ekstrakt av *C. fistula* blader evaluert for leverbeskyttende aktivitet ved karbon tetraklorid (CCl₄)-indusert hepatotoksisitet i rotter. Ekstraktet på 400 mg/kg gitt oralt, viste signifikant reduksjon i CCl₄-indusert forøkning av serum nivåene GOT, GPT og ALP. Serum bilirubin konsentrasjonen ble også redusert. Ingen mortalitet ble observert i den behandlede gruppen. Aktiviteten av n-heptan ekstraktet viste seg å være sammenlignbar med legemidlet Neutrosec (Bhakta *et al.*, 1999).

Antitumor aktivitet

Antitumor aktivitet av metanolekstrakt av *C. fistula* frø ble undersøkt på veksten av Ehrlich ascites carcinoma (EAC), og på levetiden hos tumorbærende mus. Effekten ble bestemt ved å evaluere tumorvolum, mengde tumorceller og prosent økning i levetid. I tillegg ble hematologiske studier (studier på blodceller) utført.

Behandling med ekstraktet ble observert å øke levetiden signifikant, i forhold til kontrollgruppen. Det hemmet signifikant tumorvolum i gruppen som fikk administrert 100 mg/kg, men ikke for gruppene som fikk større doser (200 mg/kg, 300 mg/kg). Ekstraktet hemmet også antallet levedyktige tumorceller i EAC tumorvert. Dosen på 100 mg/kg viste bedre effekt på hematologiske parametere (røde blodceller, hemoglobin, beinmargsceller), enn dosene på 200 og 300 mg/kg (Gupta *et al.*, 2000).

Acetylkolinesterase-hemmende aktivitet

Acetylkolinesterase (AChE)-hemmere er viktig for å forsterke acetylkolinnivået i hjernen, og brukes i behandling ved alzheimers sykdom. Få legemidler er hittil godkjent og nye AChE-hemmere er av stor interesse (Ingkaninan *et al.*, 2003).

Rotekstrakt av *C. fistula* har i en studie vist 50-65 % hemmende aktivitet på AChE, da 32 planter ble undersøkt med hensyn på nye acetylkolinesterasehemmere mot Alzheimers sykdom (Ingkaninan *et al.*, 2003).

Toksikologiske studier

Genotoksisitet av sennosid på benmargsceller i mus

En studie på genotoksisitet av antrakinonglykosider ble utført på Swiss albino mus. Blad og belgekstrakter av *C. fistula* med innhold av sennosid B og rhein, viste svak klastogenisk effekt (Mukhopadhyay *et al.*, 1998).

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Sennosid B er kjent for å ha laksativ effekt og brukes i nåværende legemidler mot forstoppelse (eks. Pursennid). Studien av Chowdhury *et al.* (1996) har vist at alkoholekstrakt av *C. fistula* frukt gav et høyt innhold av sennosid B, i forhold til vannekstrakt. I tillegg inneholdt det ikke noen uønskede bestanddeler, slik at kriteriene som ble satt for legemidler av sennablader i den britiske farmakopé overholdt. Resultatet tydet også på at den lakserende egenskapen var veldig likt standard sennosid B (Chowdhury *et al.*, 1996).

En screening utført av Duraipandiyan and Ignacimuthu (2007) har vist at blomster inneholder antibakterielle substanser. Det ble observert signifikant hemming av flere gram-positive bakterier, med MIC-verdier mellom 0,078 og 2,5 mg/ml. Bare en gram-negativ bakterie, *Pseudomonas aeruginosa*, ble påvirket. Siden etylacetatekstraktet viste lovende resultater mot både bakterier og sopp, ble det undersøkt videre. 4-hydroksybensosyrehydrat ble isolert og antifungal aktivitet ble påvist ved en MIC-verdi på 0,5 mg/ml. Studien bekrefter den tradisjonelle bruken av planten som behandling mot hudinfeksjoner, feber og diaré.

Det er rapportert at *C. fistula* frø inneholder et flavonglykosid, 5, 3', 4'-tri-hydroksy-6-methoxy-7-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -D-galactopyranosid. Dette stoffet har også vist seg å ha god antibakteriell og antifungal aktivitet (Yadava and Verma, 2003).

Heksanekstrakt av bark har blitt rapportert å redusere forhøyet blodglukosenivå i streptozotocin-indusert diabetiske rotter. Studien viste at dosen 0.45 mg/kg var mest effektiv. Den samme dosen av ekstraktet indikerte også forbedringer i lipidprofilen (total kolesterol, triglyserid, HDL-kolesterol, LDL og VLDL-kolesterol), sammenlignet med den diabetiske kontrollgruppen. Nirmala *et al.* (2008) antyder at antioksidante bestanddeler som sitosteroler og lupeoler, kan være ansvarlig for den hypoglykemiske effekten. Plantesteroler som β -sterol kan derimot påvirke lipidprofilen.

En annen studie har også rapportert hypoglykemisk aktivitet av forskjellige ekstrakter av vannløselige fraksjoner av røttene. 90 % EtOH, 95 % EtOH, EtOAc og BuOH-ekstrakt demonstrerte henholdsvis 34 %, 38 %, 41 %, 36 % og 37 % hypoglykemisk aktivitet (Vaishnav *et al.*, 2006).

Den antioksidante effekten har blitt påvist i flere studier. I en studie av Manonmani *et al.* (2005) ble vannholdig ekstrakt av *C. fistula* blomster screenet for antioksidant effekt i alloxan-indusert diabetiske rotter. Ekstraktet kunne redusere nivåer av lipidperoksidierungsprodukter i hjertet, og øke aktiviteten til antioksidantenzymene SOD, CAT, GPx og GR. Dette indikerer at blomstene kan hemme eller redusere oksidativ stress ved diabetes. Ytterligere undersøkelser må til for å kartlegge virkemekanismen (Manonmani *et al.*, 2005).

To studier har vist sterk sammenheng mellom antioksidant effekt og innhold av polyfenoliske forbindelser i *C. fistula* (Luximon Ramma and Soobrattee, 2002, Siddhuraju and Mohan, 2002). Luximon Ramma and Soobrattee (2002) rapporterte at barken hadde størst aktivitet, etterfulgt av gamle blader, nyvokste blader og kvister i vegetative organer. I reproduktive organer hadde belger mest antioksidant potensial, etterfulgt av blomsterknopper og blomster. Det ble også observert et større innhold av flavanoider og proantocyanidiner i reproduktive organer, spesielt i frukten, som gav høy antioksidant aktivitet. I motsetning til denne studien, rapporterte Siddhuraju and Mohan (2002) denne rekkefølgen av total fenolinnhold og antioksidant effekt: stammebark > blader > blomster > fruktkjøtt. Siddhuraju and Mohan (2002) mente tilstedeværelse av betydelige mengder sukker, som glukose, fruktose, reduserende disakkarider og sakkarose, har deaktivert antioksidantpotensialet i ekstraktene til blomster og fruktkjøtt. Ved sammenligning av forsøkene kan man se at ulike metoder ble brukt. I tillegg kan tid og sted for oppsamling av plantematerialet ha avgjørende betydning for resultatet.

Antitussiv effekt har blitt rapportert av *C. fistula* bladekstrakt (Bhakta *et al.*, 1998). Den hostedempende effekten var sammenlignbar med kodeinfosfat, og ekstraktet ble antydnet å virke via sentralnervesystemet. Studie på virkemekanisme, isolering og karakterisering av aktive innholdsstoffer gjenstår.

Senthil Kumar *et al.* (2006) har demonstrert sårhelende effekt av alkoholekstrakt av blader. Fullstendig helbredelse ble observert hos behandlede rotter etter 16 dager, mens for kontrollgruppen var det omtrent 30 dager. Total bakteriemengde ble også målt, hvor det ble sett en reduksjon fra 10^9 CFU til 10^4 CFU på den fjerde dagen. Resultatet tyder på at den antibakterielle effekten har mye å si for den sårhelende prosessen.

Antifertilitetsaktivitet av vannekstrakt av *C. fistula* frø ble studert av Yadav and Jain (1999) i rotter. Oral administrasjon ved en dose på 100 og 200 mg/kg kroppsvekt, forhindret 57,24 % og 71,43 % graviditet. Det ble notert 100 % hemming av graviditet ved en dose på 500 mg/kg kroppsvekt. Antiøstrogen effekt av ekstraktet kan muligens være ansvarlig for denne aktiviteten.

Dietylnitrosamin (DEN) er klassifisert som mulig kreftfremkallende av The International Agency for Research on Cancer (IARC). Administrasjon av DEN til eksperimentelle dyr har

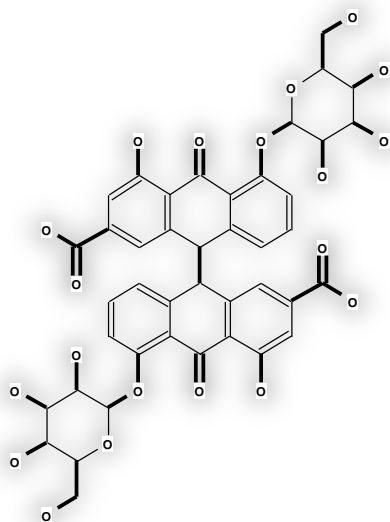
vist å fremkalle kreft i lever og ved mindre tilfeller i andre organer. Det har også blitt rapportert å være levertoksisk og bidra til hepatocellulær nekrose (Pradeep *et al.*, 2007). *C. fistula* bladekstrakt har i en studie indikert å hindre DEN-indusert leverskade og oksidativ stress, ved å normalisere serum AST, ALT, ALP og LPO, SOD og CAT. Forebygging av leverskade skjer ved undertrykking av lekkasje av enzymer gjennom cellulære membraner, ved å bevare integriteten av plasmamembranene og dermed gjenopprette statusen til disse enzymerne. Den antioksidante effekten kommer av fytokjemikalier som flavonoider, alkaloider og tanniner som har blitt vist å forebygge oksidativ stress (Pradeep *et al.*, 2007). Resultatet fra studien er i samsvar med Bhakta *et al.* (1999), som har rapportert leverbeskyttende aktivitet av n-heksan bladekstrakt.

Gupta *et al.* (2000) har rapportert tumor hemmende aktivitet av metanolekstrakt av frø mot EAC stammer. Studien demonstrerte forlenget levetid, reduksjon i tumorvolum og en forbedring i hematologiske parametere. Mekanismen gjenstår å bli undersøkt.

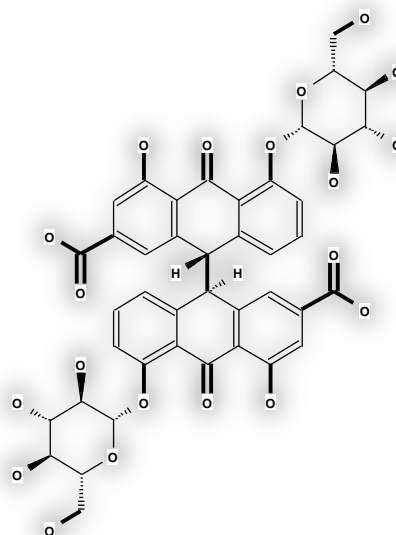
Den tradisjonelle bruken av *C. fistula* som lakserende middel er bekreftet i den ene studien og ved funn av antrakinonderivater i nesten hele planten. Antrakinonderivater, ofte glykosider, er den aktive delen i mange planter med lakserende effekt. I tykktarmen hydrolyserer bakterier glykosidene, og reduserer frigjort aglykoner til antroner som virker direkte på tykktarmen for å stimulere peristaltikken (Samuelsson, 1999). Toksikologisk undersøkelse viste svak klastogenisk effekt av sennosid B og rhein, og slike legemidler bør unngås ved bruk over lengre tid. Den antimikrobielle aktiviteten som ble funnet støtter den tradisjonelle bruken av planten mot sår, hudsykdommer, spedalskhet, tuberkulose, syfilis, magesår, feber, inflammasjon, halsproblemer og dysenteri. I tillegg støtter studie på leverbeskyttende aktivitet og antioksidant effekt den tradisjonelle bruken mot leversykdommer, hjertesykdommer og brystlidelser. Antifertilitetsstudien støtter også den abortfremkallende bruken. Flere studier må til og mulige virkemekanismer bør kartlegges, før planten kan utnyttes som potensial legemiddel i fremtiden.

Kjemiske strukturer relatert til den laksative effekten

1: Sennosid A



2: Sennosid B



Referanser

- Barthakur, N. N., Arnold, N. P. & Alli, I. (1995). The Indian laburnum (*Cassia fistula* L.) fruit: an analysis of its chemical constituents. *Plant Foods for Human Nutrition*, **47**, 55-62.
- Bhakta, T., Mukherjee, P. K., Mukherjee, K., Banerjee, S., Mandal, S. C., Maity, T. K., Pal, M. & Saha, B. P. (1999). Evaluation of hepatoprotective activity of *Cassia fistula* leaf extract. *Journal of Ethnopharmacology*, **66**, 277-282.
- Bhakta, T., Mukherjee, P. K., Saha, K., Pal, M. & Saha, B. P. (1998). Studies on Antitussive Activity of *Cassia fistula* (Leguminosae) Leaf Extract. *Pharmaceutical Biology*, **36**, 140-143.
- Burkill, I. H. (1966). A dictionary of the economic products of the Malay peninsula. *Ministry of agriculture and co-operatives, Malaysia*, Kuala Lumpur, **1**, 481-482.
- Chatterjee, A. & Pakrashi, S. C. (1992). The treatise on Indian medicinal plants. *Publications & Information Directorate*, New Dehli, **2**, 178-180.
- Chowdhury, S. A. C., Mustafa, A. K. M., Alam, M. N., Gafur, M. A., Ray, B. K., Ahmed, K. & Faruq, O. (1996). Sennoside B-rich active concentrate from *Cassia fistula*. *Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research*, **31**, 91-97.
- Duraipandiyan, V. & Ignacimuthu, S. (2007). Antibacterial and antifungal activity of *Cassia fistula* L.: An ethnomedicinal plant. *Journal of Ethnopharmacology*, **112**, 590-594.
- Gupta, M., Mazumder, U. K., Rath, N. & Mukhopadhyay, D. K. (2000). Antitumor activity of methanolic extract of *Cassia fistula* L. seed against Ehrlich ascites carcinoma. *Journal of Ethnopharmacology*, **72**, 151-156.
- Ingkaninan, K., Temkitthawon, P., Chuenchom, K., Yuyaem, T. & Thongnoi, W. (2003). Screening for acetylcholinesterase inhibitory activity in plants used in Thai traditional rejuvenating and neurotonic remedies. *Journal of ethnopharmacology*, **89**, 261-264.
- Khaleque, A. & Haroon, S. N. (1970). Glycosides and aglycones. VIII. Constituents of *Cassia fistula*. *Scientific Researches (Dacca)*, **7**, 63-66.
- Kirtikar, K. R., Basu, B. D. & Blatter, E. (1975). Indian medicinal plants. *Bishen Singh Mahendra Pal Singh*, Dehra Dun, **2**, 856-859.

- Kuo, Y.-H., Lee, P.-H. & Wein, Y.-S. (2002). Four new compounds from the seeds of *Cassia fistula*. *Journal of Natural Products*, **65**, 1165-1167.
- Lee, C.-K., Chung, Y.-Y., Hsu, F.-L. & Kuo, Y.-H. (2003). Chemical constituents from the roots of *Cassia fistula* L. *Chinese Pharmaceutical Journal (Taipei, Taiwan)*, **55**, 231-237.
- Luximon Ramma, A. & Soobrattee, M. A. (2002). Antioxidant activities of phenolic, proanthocyanidin, and flavonoid components in extracts of *Cassia fistula*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **50**, 5042-5047.
- Manonmani, G., Bhavapriya, V., Kalpana, S., Govindasamy, S. & Apparanantham, T. (2005). Antioxidant activity of *Cassia fistula* (Linn.) flowers in alloxan induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, **97**, 39-42.
- Morimoto, S., Nonaka, G., Chen, R. F. & Nishioka, I. (1988). Tannins and related compounds. LXI. Isolation and structures of novel bi- and triflavanoids from the leaves of *Cassia fistula* L. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **36**, 39-47.
- Mukhopadhyay, M. J., Saha, A., Dutta, A., De, B. & Mukherjee, A. (1998). Genotoxicity of sennosides on the bone marrow cells of mice. *Food and Chemical Toxicology*, **36**, 937-940.
- Nirmala, A., Eliza, J., Rajalakshmi, M., Priya, E. & Daisy, P. (2008). Effect of hexane extract of *Cassia fistula* barks on blood glucose and lipid profile in streptozotocin diabetic rats. *International Journal of Pharmacology*, **4**, 292-296.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.
- Pradeep, K., Mohan, C. V. R., Gobianand, K. & Karthikeyan, S. (2007). Effect of *Cassia fistula* Linn. leaf extract on diethylnitrosamine induced hepatic injury in rats. *Chemico-Biological Interactions*, **167**, 12-18.
- Rani, M. & Kalidhar, S. B. (1998). A new anthraquinone derivative from *Cassia fistula* Linn. pods. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **37B**, 1314-1315.
- Samuelsson, G. (1999). Drugs of natural origin: a textbook of pharmacognosy. *Apotekarsocieteten*, Stockholm, 4 ed., 190-203.
- Senthil Kumar, M., Sripriya, R., Vijaya Raghavan, H. & Sehgal Praveen, K. (2006). Wound healing potential of *Cassia fistula* on infected albino rat model. *The Journal of surgical research*, **131**, 283-289.
- Siddhuraju, P. & Mohan, P. S. (2002). Studies on the antioxidant activity of Indian Laburnum (*Cassia fistula* L.): A preliminary assessment of crude extracts from stem bark, leaves, flowers and fruit pulp. *Food Chemistry*, **79**, 61-67.
- Sivarajan, V. V. (1994). Ayurvedic drugs and their plant sources. *International Science Publisher*, New Delhi, 48.
- Vaishnav, M. M. & Jain, P. (2004). A flavonol diglycoside from *Cassia fistula*. *Journal of the Institution of Chemists (India)*, **76**, 115-117.
- Vaishnav, M. M., Sahu, D. & Jain, J. K. (2006). Phytochemical and pharmacological investigation of *Cassia fistula* root. *Journal of the Institution of Chemists (India)*, **78**, 173-175.
- Yadav, R. & Jain, G. C. (1999). Antifertility effect of aqueous extract of seeds of *Cassia fistula* in female rats. *Advances in contraception : the official journal of the Society for the Advancement of Contraception*, **15**, 293-301.
- Yadava, R. N. & Verma, V. (2003). A new biologically active flavone glycoside from the seeds of *Cassia fistula* (Linn.). *Journal of Asian natural products research*, **5**, 57-61.

Internettreferanser

¹ Felleskatalogen, www.felleskatalogen.no, 28.08.08

Bildereferanser

1. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Starr_060814-8561_Cassia_fistula.jpg, 01.05.09

CASSIA OBTUSA

Latinsk navn: *Cassia obtusa* Roxb.

Familie: *Leguminosae*

Synonym: *Cassia/Senna italica* Mill. (Tropicos).

Burmesisk navn: Dangywe

Litt om planten

Cassia italica er en busket eller tre-lignende plante, som er sjelden høyere enn 50 cm. Blomstene er gule og fruktene er bueformede og flate. Planten finnes spredd i de tørre områdene i Afrika (Neuwinger, 1996).

Tradisjonell bruk

Burma:

Bladene til *C. obtusa* ble brukt som lakserende middel (Nordal, 1963).

India:

C. obtusa ble brukt mot feber, sår, diabetes, diaré, hudsykdommer og innvollsorm (Sekar *et al.*, 1999).

Senegal:

Bladene til *C. italica* ble brukt som abortfremkallende middel (Neuwinger, 1996).

Kamerun:

I Nord-Kamerun ble avkok av *C. italica* blader brukt mot magesmerter, mark og gulsott (Neuwinger, 1996).

Namibia:

Avkok av hele planten til *C. italica* ble brukt mot fordøyelsesplager. Rotekekstrakt ble drukket ved magesmerter (Neuwinger, 1996).

Etiopia:

Blader og frukt fra *C. italica* ble sett som medisin mot feber. I tillegg ble bladene brukt mot forstoppelse (Neuwinger, 1996).

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Røtter:

To nye antrakinoner ble isolert og rapportert fra røttene til *C. obtusa*. Disse ble identifisert som 1,3-Dihydroxy-6-methoxy-7-methylantrakinon og 1-Hydroxy-3,7-diformylantrakinon (Sekar *et al.*, 1999).

Blader og stilk:

Fra alkoholekstrakt av blader og stilk ble emodin, physcion, aloe-emodin, crysofhanol, emodin-rhamnosid, physcion-glukosyl-rhamnosid, lupenon, β -sitosterol og β -sitosterol- β -D-glukosid, kampferol, isorhamnetin, kampferol 3-rhamnosid, kampferol glukosid, kampferol 3:7 dirhamnosid og dulcitol isolert (Buttiner *et al.*, 1973).

Planten:

Stoffer som tidligere har blitt isolert fra *C. obtusa*: polysakkarider, alkaloider, flavonoider, antrakinoner og steroler 1-13 (Sekar *et al.*, 1999).

Fytokjemikale studier på *C. italica* har resultert til isolering av β -sitosterol, stigmasterol, z-amyirin, 1,5-dihydroksy-3-metyl antrakinon og en ny antrakinon identifisert som 1,5-dihydroksy-3-metoksy-7-metyl-antrakinon (Kazmi *et al.*, 1994).

Et nytt flavonoid av *C. italica*, sammen med ni kjente flavonoider ble isolert av El-Sayed *et al.* (1992). Det nye flavonoidet ble identifisert som tamarixetin 3-rutinosid-7-ramnosid.

Biologiske studier

Lakserende aktivitet

En studie ble gjort på 20 marsvin for å avdekke effekten av *C. italica* blad- og belgekstrakt på tarmmobiliteten *in vitro*. Resultatene viste at planten stimulerte tarmkontraksjonen med en doseavhengig respons. *C. italicas* sammentrekkende aktivitet var sammenlignbar med acetylkolin, og ble hemmet av atropin (Assane *et al.*, 1994).

Antitumor aktivitet:

I løpet av et screeningsprogram på chilensk flora for å finne planter med biologisk aktivitet, ble 50 % etanolekstrakt av blader og stilk av *C. obtusa* (samlet fra Coquimbo, Chile i februar 1968) funnet å ha signifikant hemmende *in vivo* effekt mot P. 388 lymfocytiske leukemi (PS) i mus. Det aktive etanolekstraktet av *C. obtusa* ble fraksjonert med petroleumseter, benzen, etylacetat og n-butanol. Antitumor aktivitet ble funnet å være fordelt i alle disse fraksjonene (Buttiner *et al.*, 1973).

Antiinflammatorisk, antipyretisk, analgetisk og prostaglandin (PG) frigjøring av rotteperitoneal leukocytter, antineoplastisk og antiviral aktivitet:

Jain *et al.* (1997) har utført en farmakologisk undersøkelse av etanolekstrakt av alle plantedelene (røtter, kvister og blader og belger) fra *C. italica*. Wilstar hannrotter (100-200 g) og albino Swiss hannmus (20-22 g) ble brukt under forsøkene. Studier som ble gjort var:

Akutt toksisitet:

Dyrene ble observert for mortalitet eller andre toksiske effekter, etter å ha fått ekstraktet ved tvangsforing i en periode på syv dager.

Antiinflammatorisk aktivitet:

Ødem på rottepoter ble indusert ved injeksjon med karragenin. Volumet av ødemet på potene ble deretter målt hver time, i fem timer og sammenlignet med startverdien. Planteekstraktet og acetylsalisylsyre (referanse) var allerede administrert oralt en time før indusert ødem.

Antipyretisk aktivitet:

Indusert feber ved gjær-injeksjon ble utført på dyrene. Rektal temperatur ble målt etter 15 timer, og ekstraktet og acetylsalisylsyre (referanse) ble så administrert oralt. Rektal temperatur ble deretter målt etter fire timer med to timers mellomrom for så å sammenlikne med temperaturen etter 15 timer.

Analgetisk aktivitet:

Mus ble administrert oralt med enten ekstrakt eller referanse. Etter en time ble dyrene injisert i.p. med eddiksyre, og nociceptiv smerte ble målt ved å telle antall bukkonstriksjoner.

Prostaglandinfrigjøring av rotteperitoneal leukocytter:

Rotteperitoneal leukocytter ble samlet og fordelt i Krebs løsning, anrikt med Bovine serum albumin og inkubert i to timer ved 37 grader med døde bakterier. Testekstrakt og referanse (indometacin) ble lagt hver for seg til inkubasjonsmedium. Cellene ble deretter fjernet ved sentrifugering, mens prostaglandiner ble ekstrahert fra supernatanten og undersøkt. Syntetisk prostaglandin E₂ ble brukt som standard.

Antineoplastisk aktivitet:

I hver testgruppe ble seks ICR albino mus, fem uker gamle med implantert i.p. Sarcoma-180 A (1×10^6 celler/0,1 ml ascites væske) brukt. Hver av testprøvene ble løst i fysiologisk saltløsning blandet med 0,5 % karboksy-metyl cellulose (CMC), og ble gitt daglig til testdyrene ved en dose på 100mg/kg (i.p.) i fem dager. Etter syv dager ble ascites fra dyrene sentrifugert og tumorcellene isolert. Volumet av tumorceller og total volum av ascites ble bestemt, men også vekten. Vekstforholdet ble kalkulert som forholdet mellom gjennomsnittet av PCV av kontrollgruppen og behandlingsgruppen.

Antiviral aktivitet:

Forskjellige stammer av virus ble inkubert med planteekstrakt, og virus fortynningsrekke (virus titers) ble bestemt etter noen dager. Graden av cytopatogenisk effekt ble observert hverdag.

Resultatene viste at ekstraktet var toksisk ved bruk i høye doser (10-20 % mortalitet). Mild diaré, gastrointestinal krampe, hypotermi og redusert matlyst ble sett som bivirkninger. Ekstraktet (50 og 100 mg/kg) reduserte svulming i rottepotene, og denne hemmingen var doseavhengig. Relativ prosenthemming av inflammasjon etter tre timer med karragenin injeksjon var 20 og 31 %, og 23 og 39 % for acetylsalisylsyre. Den febernedsettende effekten ble redusert med 37 %, mens for acetylsalisylsyre var effekten 44 %. Analgetisk undersøkelse viste at ekstraktet var virkningsløst (5-10 % hemming), mens acetylsalisylsyre hemmet signifikant virkningen som ble indusert (60-80 %). Prostaglandinfrigjøringen ble også hemmet på en doseavhengig måte. En svak antineoplastisk aktivitet ble observert mot Sarcoma-180 A testsystem. Planteekstraktet mislyktes i å demonstrere antiviral aktivitet (Jain *et al.*, 1997).

Antibakteriell aktivitet

Forbindelsene 1 (1,5 dihydroksy-3-metoksy-7-metyl antrakinson), 2 (1,5 dihydroksy-3-metyl antrakinson) og 3 (1,5 dihydroksy-2-hydroksy-metyl antrakinson) isolert fra *C. italica*, ble undersøkt for antibakteriell aktivitet med agar diffusjonsmetoden.

Fra resultatene ble forbindelse 1 funnet å være aktiv mot *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium pseudodiphthericum*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Pseudomonas pseudomalliae*. Forbindelse 2 var aktiv mot *Bacillus subtilis*, mens forbindelse 3 var aktiv mot *Vibrio cholerae* (Kazmi *et al.*, 2006).

Toksikologiske studier

Ingen studier funnet

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Det har blitt gjort få vitenskapelige undersøkelser av planten. Den ene studien på lakserende aktivitet på marsvin av Assane *et al.* (1994), støtter den tradisjonelle bruken som lakserende middel. Resultatet viste at planten har en stimulerende effekt på tarmmobiliteten, som var sammenlignbart med acetylkolin. Rapporten er på fransk og metoden er derfor ikke beskrevet.

Resultater fra den farmakologiske undersøkelsen av Jain *et al.* (1997) har vist at planten er toksisk ved bruk i høye doser. Mild diaré forekom som en bivirkning, og kan være forbundet med sennosid innholdet fra planten. Den antiinflammatoriske egenskapen til ekstraktet (20 og 31 %) er sammenlignbar med effekten til acetylsalisylsyre (23 og 39 %). Antiinflammatorisk aktivitet av aspirinlignende legemidler er basert på oppdagelsen av at disse legemidlene

hemmer prostaglandin biosyntese, gjennom deres interaksjon med prostaglandin syntese. Ved akutt inflammasjon vil prostaglandiner og andre arakidonmetabolitter virke på substanser som histamin og bradykinin, og øke vaskulær permeabilitet. Jain *et al.* (1997) gjorde derfor en studie på rotte peritoneal leukocytter, som demonstrerte hemming av prostaglandin biosyntese *in vitro*. Dette kan muligens forklare prosessen ved hemming av karragenin-indusert ødem. Videre i studien ble antipyretisk effekt registrert, med en reduksjon på 37 %. Denne effekten kan også korreleres til hemming av prostaglandinfrigjøringen. Det ble funnet en svak antineoplastisk aktivitet mot Sarcoma-180 A testsystem, mens en annen undersøkelse viste at ekstraktet ikke hadde noe analgetisk effekt. Det ble også gjort en studie på antiviral aktivitet, men denne gav negativt resultat (Jain *et al.*, 1997).

En studie på etanolekstrakt av blader og kvister i 1968, avdekket krefthemmende effekt. I følge Buttiner *et al.* (1973) ble denne aktiviteten funnet å være fordelt i forskjellige fraksjoner (petroleumseter, benzen, etylacetat og n-butanol).

Antibakteriell aktivitet av forbindelsene 1,5 dihydroksy-3-metoksy-7-metyl antrakinon, 1,5 dihydroksy-3-metyl antrakinon og 1,5 dihydroksy-2-hydroksy-metyl antrakinon har blitt rapportert av Kazmi *et al.* (2006).

Studie på lakserende aktivitet og funn av antrakinon/antrakinonderivater, viser at det er en sammenheng med den tradisjonelle bruken som lakserende middel. De vitenskapelige studiene på antiinflammatorisk, antipyretisk og antibakteriell aktivitet, kan underbygge den tradisjonelle bruken av planten mot sår, feber, magesmerter, diaré, hudsykdommer og innvollsorm.

Referanser

- Assane, M., Nydyema, R., Bassene, E., Sere, A. & Gaye, O. (1994). Purgative activity of *Cassia italica*. *Dakar medical*, **39**, 125-128. (Fransk artikkel, abstrakt brukt).
- Buttiner, M., Bhakuni, D. S. & Silva, M. (1973). Anticancer agents from Chilean plants. *Cassia obtusa*. *Revista Latinoamericana de Quimica*, **4**, 8-14.
- El-Sayed, N. H., Abu Dooh, A. M., El-Khrisy, E. A. M. & Mabry, T. J. (1992). Flavonoids of *Cassia italica*. *Phytochemistry*, **31**, 2187.
- Jain, S. C., Jain, R., Sharma, R. A. & Capasso, F. (1997). Pharmacological investigation of *Cassia italica*. *Journal of Ethnopharmacology*, **58**, 135-142.
- Kazmi, M., Malik, A., Hameed, S., Akhtar, N. & Ali, S. N. (1994). An anthraquinone derivative from *Cassia italica*. *Phytochemistry*, **36**, 761-763.
- Kazmi, M. H., Zehra, A., Khan, S., Siddique, F. & Hameed, S. (2006). Phytochemistry and bioactivity of *Cassia italica*. *International Journal of Biology and Biotechnology*, **3**, 587-590.
- Neuwinger, H. D. (1996). African ethnobotany: poisons and drugs : chemistry, pharmacology, toxicology. *Chapman & Hall*, London, 283-285.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.
- Sekar, M., Sidduraju, P. & Janardhanan, K. (1999). New anthraquinones from *Cassia obtusa*. *Fitoterapia*, **70**, 330-332.

CASSIA TORA



CASSIA TORA

Latinsk navn: *Cassia tora* L.

Familie: *Leguminosae* (Nordal, 1963), *Fabaceae* (ITIS).

Synonym: *Senna tora* L. (ITIS).

Burmesisk navn: Danguwe, Ngusat

Litt om planten

Cassia tora er en årlig tilbakevendende plante, som kan bli mellom 30-90 cm (Kirtikar *et al.*, 1975). Den vokser på ville områder i hele India, har noen lysegule blomster i klaser og lange belger. Frøene er avlange og det finnes mange av dem (Sivarajan, 1994).

Tradisjonell bruk

Burma:

Planten ble brukt som lakserende og markdrivende middel (Nordal, 1963).

India:

Bladene ble brukt som laksativa i form av avkok. Både blader og frø utgjorde en verdifull kur ved hudsykdommer, hovedsakelig mot ringorm og kløe (Kirtikar *et al.*, 1975).

Kina:

Frøene ble brukt innvortes og utvortes ved alle former for øyesykdommer. Planten ble også gitt ved leversykdommer (Kirtikar *et al.*, 1975).

Indokina:

Belger ble brukt mot dysenteri og mot sykdommer i øyet (Kirtikar *et al.*, 1975).

Nigeria:

Bladene ble brukt som et mildt lakserende middel (Kirtikar *et al.*, 1975).

Madagaskar:

Bladene ble brukt ved antiperiode, som lakserende middel, ormemiddel og ble gitt til barn med mage-tarm problemer (Kirtikar *et al.*, 1975).

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Frø:

Et nytt naftalenglykosid ble isolert og karakterisert som 2-acetyl-3-O- β -D-apiofuranosyloxy-8-O- β -D-glucopyranosyloxy-1,6-dimetoksynaftalen (cassitorosid) (Choi *et al.*, 1995).

Fra alkoholekstrakt av avfettet frø, ble 10 frie antrakinonderivater isolert. Disse ble identifisert som chrysophanol, obtusifolin, emodin (**1**), questin, obtusin, desmetyl chryso-obtusin, chryso-obtusin, physcion, aurantio-obtusin og rhein (Shabana *et al.*, 2000).

Ved bruk av kolonnekromatografi av den butanol-løselige delen av metanolekstraktet av frøene, ble det isolert et nytt antrakinonglukosid. Det ble karakterisert som alaternin 2-O- β -D-glukopyranosid (Lee *et al.*, 1998).

Fra den thailandske medisinsplanter *C. tora* ble tre antrakinonderivater, physcion, emodin og rhein isolert og identifisert (Manojlovic *et al.*, 2006).

I tillegg har aloe-emodin (**2**), antrakinon-2-karboksytsyre (Kim *et al.*, 2004), sitosterol, rubrofusarin og to glykosider, rubrofusarin-6- β -gentiobiosid og 8-hydroksey-3-metylantrakinon-1- β -gentiobiosid blitt isolert fra frøene (Raghunathan *et al.*, 1974).

Blader:

Prosentandelen av total, kombinert og frie antrakinoner fra røtter, blader og frø av *C. tora* fra Egypt ble undersøkt kolorimetrisk. Resultatet ble følgende (Shabana *et al.*, 2000):

Organ	Prosentandel konsentrasjon av antrakinoner		
	Total	Kombinert	Frie
Røtter	0.11	0.09	0.03
Blader	0.15	0.10	0.05
Frø	0.91	0.51	0.40

*hvert resultat er gjennomsnittet av tre forsøk.

1,6,8-trihydroksey-3-metyl antrakinon (emodin) ble isolert fra bladene (Pal and Pal, 1984).

Stilk/gren:

Chrysophanol, emodin, β -sitosterol og et nytt antrakinonglykosid identifisert som 5-metoksey-2-metyl antrakinon-1-O- α -L-ramnosid, ble rapportert av Rai and Kumari (2005).

*Biologiske studier***Lakserende aktivitet av *C. tora* bladekstrakt og isolert aloe-emodin**

En studie på lakserende aktivitet av metanolekstrakt og isolert aloe-emodin fra *C. tora* blader, ble utført av Maity and Dinda (2003).

Dyremodell:

Wistar hannrotter mellom 150-180 gram ble brukt under forsøket.

Testmaterialer:

Blader ble samlet, tørket og pulverisert. 500 gram ble ekstrahert med 90 % metanol ved kuldeperkolasjon i 24 timer. Aloe-emodin ble isolert fra det tørkede ekstraktet og isolert aloe-emodin ble løst i 2 % vannholdig w/v Tween 80 løsning for videre studie.

Lakserende effekt:

Fem grupper med 10 rotter i hvert bur ble brukt under eksperimentet. Sennosidtabletter (7,5 mg/kg, p.o.) utgjorde standard, mens 2 % vannholdig Tween 80 løsning ble brukt som kontroll. Ekstraktet og isolert material ble løst i 2 % vannholdig Tween 80 løsning, før det ble administrert ved hjelp av et rør ned i spiserøret til dyrene. Etter to timer ble feces observert for hver halvtime, i 5-6 timer. Den lakserende effekten ble sammenlignet med effekten til sennosid tablettene.

Mage-tarm motilitet:

Rotter fastet i 18 timer og plassert i fem bur, 10 i hver gruppe og trekull (3 % deaktivert trekull i 10 % vannholdig dragant (bindemiddel)) ble administrert oralt til hvert dyr. De første tre gruppene fikk deretter ekstraktet (100 og 200 mg/kg) og isolert material (20 mg/kg) oralt, mens den fjerde gruppen fikk sennosidløsning (7,5 mg/kg) som standard. Den siste gruppen ble anvendt som kontroll, og fikk administrert 2 % vannholdig Tween 80 løsning. Etter 30 minutter ble dyrene drept, og distansen som trekullet har beveget seg fra pylorus (mageporten) til blindtarmen ble målt og uttrykt i prosent.

Resultater:

Resultatene indikerte at *C. tora* bladekstrakt og det isolerte stoffet aloe-emodin, har en lakserende effekt som er sammenlignbar med standard legemiddel. Begge behandlingene produserte signifikant lakserende effekt i dyremodell, se tabell 1. En signifikant økning i fremdriften av trekull gjennom mage-tarm kanalen ble også observert i forhold til kontrollgruppen, se tabell 2.

Tabell 1. Lakserende effekt av *C. tora* bladekstrakt og isolert aloe-emodin.

Oral behandling	Gjennomsnittlig feces per dyr	Frekvens av bløt feces
Kontroll	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4
Sennosid (7,5 mg/kg, p.o.)	4.8 ± 0.4	4.6 ± 0.4*
<i>C. tora</i> ekstrakt (100 mg/kg, p.o.)	3.2 ± 0.5	3.1 ± 0.4
<i>C. tora</i> ekstrakt (200 mg/kg, p.o.)	4.4 ± 0.4	4.0 ± 0.4*
Isolert aloe-emodin (20 mg/kg, p.o.)	4.7 ± 0.4	4.3 ± 0.4*

* $p < 0.001$ sammenlignet ned kontrollgrupper ved student's t-test. Verdiene er mean ± SEM, N=10

Tabell 2. Effekt av *C. tora* bladekstrakt og aloe-emodin på mage-tarm motilitet.

Behandling etter måltid med trekull	Bevegelse av trekull i prosent
Kontroll	51.1 ± 2.7
Sennosid (7,5 mg/kg, p.o.)	85.5 ± 2.2*
<i>C. tora</i> ekstrakt (100 mg/kg, p.o.)	68.4 ± 2.4
<i>C. tora</i> ekstrakt (200 mg/kg, p.o.)	79.3 ± 2.4*
Isolert aloe-emodin (20 mg/kg, p.o.)	83.5 ± 3.1*

* $p < 0.001$ sammenlignet ned kontrollgrupper ved student's t-test. Verdiene er mean±SEM, N=10

En tidligere studie fra 1983 har også undersøkt lakserende effekt av emodin, isolert fra bladene til *C. tora*. Hvite albino hannrotter fikk en suspensjon med emodin (2 mg/ml) administrert oralt. Dyrene ble deretter holdt under observasjon i 12 timer, for å se eventuelle lakserende virkning ved ekskresjon av bløt feces. Lakserende effekt ble sammenlignet med kalsium sennosid A og B.

Resultatene av eksperimentet indikerte at emodin har noen lakserende virkning sammenlignet med sennosid A og B (se tabell 3) (Pal and Pal, 1984).

Tabell 3. Antall bløt feces produsert av grupper på 10 rotter

Kroppsvekt av 10 mus i g	Dose mg/kg	Antall våt feces per gruppe	Antall våt feces per kg av mus
Kontroll			
208	0	0	0
Emodin			
210	25	9	42.9
215	30	15	69.8
202	33	28	138.6
209	50	37	177
Kalsium sennosid A og B			
216	2.0	19	87.0
212	2.5	26	122.6
206	3.0	48	233.0
204	4.0	55	269.6

Antinociceptiv og glattmuskelkontraherende aktivitet

Potensialet av metanolekstrakt av *C. tora* blader som laksativa og analgetikum, ble evaluert av Chidume *et al.* (2002) ved bruk av laboratoriske prosedyrer.

Plantematerial:

Blader ble samlet, tørket, pulverisert i en morter og siktet til fin pulver. Pulveret ble ekstrahert med metanol i en soxhlet ekstraktor i 24 timer, og ble konsentrert i vannbad.

Dyremodell:

Swiss albino mus (20-31 g) av begge kjønn, hannkaniner (2,2-2,5 kg) og marsvin (350-420 g) ble brukt.

Akutt toksisitetsstudie:

Akutt toksisitet av ekstraktet ble bestemt i 40 albino mus ved intraperitoneal (i.p.) og oral (p.o.) administrasjon. Metoden bestemmer dosen av ekstraktet som vil kunne drepe 50 % av dyrepopulasjonen ved den gitte administrasjonsruten. Dosen som ble undersøkt var 10, 100, 1000, 1500 og 2000 mg/kg. Musene ble deretter observert i 24 timer for effekter på atferden, som ataksi (dårlig kontroll av muskelbevegelser), opphisselse, nervøsitet, livlighet eller død.

Studie på ileum (nedre del av tynntarmen som ligger mellom jejunum og colon) fra marsvin:

2 cm ileum ble skjært ut, lagt i en 25 ml organbad og koblet til en mikrodynamometrisk måler. Effekten av acetylkolin, histamin og andre konsentrasjoner av *C. tora* ekstrakter ble testet. Effektene av atropin og mepyramin på vevsresponsen til ekstraktet, og den effektive mediankonsentrasjonen til ekstraktet (EC₅₀) ble også bestemt.

Studie på isolert jejunum fra kanin (øverste del av tynntarmen):

Omtrent 2 cm jejunum ble skjært ut og lagt i en 25 ml organbad. Effektene av acetylkolin, bladekstrakt, atropin og mepyramin ble så studert og responsene ble målt med en mikrodynamometer. Den effektive mediankonsentrasjonen til ekstraktet (EC₅₀) ble også bestemt.

Studie på transitt i musetarm:

Albino mus av begge kjønn (20-24 g) i fem grupper, med fire i hver gruppe ble benyttet. Musene fikk enten normal saltløsning (saline) (10 mg/kg, p.o.) som kontroll, 100, 200 og 400 mg/kg av ekstraktet p.o., eller karbakol (1 mg/kg i.p.) som referanse. 30 minutter etter behandlingen ble 0,5 ml av en 5 % trekull løsning i 10 % tragant pulver administrert oralt til hvert dyr. Buken ble deretter skjært og lengden som trekullet har beveget seg i tynntarmen (fra pylorus til blindtarmen) ble målt.

Antinociceptiv aktivitet:

Testene foregikk på mus ved bruk av eddiksyre-indusert bukkonstriksjon og kraft-indusert "tail flick" metode. I testen på bukkonstriksjon ble to doser av ekstraktet (200 og 400 mg/kg) administrert i.p. Etter 30, 60, 90 og 120 minutter ble 0,75 % ren eddiksyre administrert i.p. i alle mus med dosen 10 ml/kg. Antall bukkonstriksjoner ble deretter målt, og aspirin (150 mg/kg) ble brukt som referanse. I metoden "tail flick" ble Ugo Basile Anlagesymeter brukt for å evaluere kraft-indusert stimulus, og nociceptiv respons ble målt hver halvtime over en 120 minutters observasjonsperiode.

Resultater:

Ingen bemerkelsesverdige bivirkninger (selv ved 2000 mg/kg i.p og p.o.) ble sett i løpet av observasjonsperioden på 24 timer, i akutt toksisitetsstudien. Studien på ileum fra marsvin

indikerte at bladekstraktet kunne føre til en konsentrasjonsavhengig kontraksjon, slik som acetylkolin og histamin. EC₅₀-verdien av ekstraktet på marsvin var 1,33 mg/ml.

Studie på isolert jejunum fra kanin viste at bladekstraktet gav en forbigående avspenning etterfulgt av en konsentrasjonsavhengig kontraksjon. EC₅₀ ble målt å være 0,09 mg/ml.

Ingen effekt på transitt i musetarm ble oppnådd før en dose på 200 mg/kg. Ved bruk av en dose på 400 mg/kg ble det observert en signifikant økning i transitt tiden, som var sammenlignbar med karbakol. *C. tora* bladekstrakt reduserte også intensitet av edikksyre-indusert bukkonstriksjon i mus, og økte samtidig muligheten til å tåle tyngre kraft ved "tail flick" metoden. Effektene fra begge metodene var sammenlignbare med apsirin (150 mg/kg, i.p.) (Chidume *et al.*, 2002).

Antibakteriell effekt:

Effektene av fenoliske glykosider fra metanolekstrakt av *C. tora* frø, deres aglykoner og andre forbindelser med lignende struktur ble undersøkt på *Escherichia coli* K12, *Pseudomonas aeruginosa* PA01 og noen stammer av *Staphylococcus aureus*.

Blant dem viste torachryson, toralakton, aloe-emodin, rhein og emodin påfallende antibakteriell effekt på fire stammer av meticillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), med et minimum hemmende konsentrasjon (MIC) på 2-64 µg/ml. Det ble også observert effekt på en stamme av meticillin-sensitiv *Staphylococcus aureus* (MSSA). De fenoliske forbindelsene hadde lav effekt mot *E. coli* og *P. aeruginosa* (Hatano *et al.*, 1999).

I en annen studie ble *C. tora* frø ekstrahert med petroleumseter, benzen, dietyleter, kloroform, aceton og alkohol for å undersøke effekten på noen humane og plantepatogene bakterier. Soxhlet apparat ble benyttet ved ekstraksjon og løsningene ble fordampet under redusert trykk. Restkonsentrasjonen ble videre brukt i antibakteriell undersøkelse på agarskål, der hemmingssoner ble målt. Kontrollen bestod av en 500 ppm løsning av acromycin og streptomycin.

Studien demonstrerte at alkoholekstrakt hadde mest hemmende effekt mot alle organismene som ble testet (se tabell 4) (Sahu and Chakrabarty, 1994).

Tabell 4. Antibakteriell aktivitet av *C. tora* frø *.

Organisme	Frøekstrakt i forskjellige løsningsmiddel						
	Petrol. eter	Benzen	Dietyl eter	Klorform	Aceton	Alkohol	Kontroll 500 ppm
<i>Bacillus anthracis</i> (+)	30	16	20	22	17	38	40
<i>B. pumilis</i> (+)	15	R	R	R	14	19	35
<i>Salmonella paratyphi</i> (-) første stamme	R	R	15	16	10	28	30
<i>S. paratyphi</i> andre stamme	12	R	14	18	R	20	20
<i>Staphylococcus albus</i> (+)	15	R	R	26	R	15	20

<i>X. compestris</i> (-)	R	R	R	R	R	17	26
<i>X. malvaecarum</i> (-) 1. stamme	R	R	R	R	R	12	28
<i>X. malvoearum</i> (+) 2. stamme	14	R	R	13	16	21	28

*Diameter av veksthemming (mm), inkludert diameter veggen (10 mm). R= resistent, dvs. ingen hemningssone ble observert.

Fete oljer fra *C. tora* frø og fem andre planter har blitt testet *in vitro* mot fem bakteriearter av Jain *et al.* (1987). Oljene ble ekstrahert fra frøene i en soxhlet apparat, med bruk av petroleumseter som løsningsmiddel. Antibakteriell aktivitet ble registrert ved å måle hemningssoner. Artene som ble testet var *Bacillus pumilus*, *B. subtilis*, *Salmonella typhosa*, *Salmonella paratyphi* og *Micrococcus pyogenes*.

Olje fra *C. tora* viste sterkest hemmende effekt mot *S. typhosa*, men ble funnet inaktiv mot *M. pyogenes*. Den antibakterielle egenskapen ble rapportert å være følgende: *S. typhosa* > *B. pumilus* > *B. subtilis* > *S. paratyphi*.

Patel and Patel (1957) har undersøkt dealkoholisert og vannholdig ekstrakt av *C. tora* frø mot gram-negative og gram-positive bakterier. "The Food and Drug Administration agar cup-plate" ble anvendt som metode og foregikk på bakterieartene *Micrococcus pyogenes* var. *Aureus*, *Micrococcus pyogenes* var. *Albus*, *Micrococcus citreus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus megatherium*, *Salmonella schottmülleri* og *Escherichia coli*. Fra resultatene ble dealkoholisert ekstrakt funnet å være effektiv mot alle organismene, mens det vannholdige ekstraktet viste seg å være virkningsløs. Resultatet viste også at dealkoholisert ekstrakt var mer effektiv på gram-negative organismer enn gram-positive organismer (Patel and Patel, 1957).

Antifungal aktivitet

Effekten av dealkoholisert ekstrakt av blader av *C. tora* ble testet på fem forskjellige sopparter, for å se om det var sammenheng med tradisjonell bruk mot hudsykdommer. Medier som ble benyttet i testene var fast agar og kulturmedier C og D, spesifisert i den Indiske Farmakopé 1985. Test på uklarhet og test på sporens spiredyktighet ble gjort. Testen på uklarhet ble utført ved å ha steril kulturmedium i forskjellige rør, med forskjellige konsentrasjoner av ekstraktet (100, 200 og 300 µg/ml), en kontroll og en standard. Deretter ble sopporganismer inokulert og inkubert. For å undersøke sporens spiredyktighet, ble syv dagers gamle sporesuspensjoner klargjort med testforbindelsen og inkubert i en fuktig kammer i 12 timer.

Resultatene viste at konsentrasjonene på 100, 200 og 300 µg/ml hadde signifikant hemmende aktivitet i begge testene. Responsen på organismene var følgende: *C. albicans* > *A. niger* > *A. metagophytes* > *S. cerevisiae*. Ekstraktet (300 µg/ml) var 67.7 %, 63.8 %, 62.3 % og 63.1 % aktiv med hensyn til griseofulvin, da det ble testet mot *C. albicans*, *A. niger*, *S. cerevisiae* og *T. mentagophytes* i uklarhetsmetoden (Mukherjee *et al.*, 1996).

I en annen studie ble en ny antifungal forbindelse isolert fra benzenekstrakt av avfettet frøpulver. Denne ble identifisert som chrysophansyre-9-antron ved hjelp av smeltepunkt, UV, IR, NMR og masse spektralanalyse. *In vitro* studier indikerte at forbindelsen var fungicid og effektiv mot følgende dermatofytter: *Triophyton rubrum* (MIC 3 µg/ml), *T. mentagrophytes* (3 µg/ml), *Microsporum canis* (5 µg/ml), *M. gypseum* (10 µg/ml) og *Geotrichum candidum* (10 µg/ml) (Acharya and Chatterjee, 1975).

Antidiabetes effekt:

I en undersøkelse på *C. tora* fra Egypt, ble den hypoglykemiske effekten av vannholdig og alkoholisk ekstrakt av forskjellige plantedeler og mucilago (planteslim) demonstrert i albino hannrotter (150-180 g). Vannholdig ekstrakt av planten, røttene og bladene (ved terapeutisk dose) viste seg å ha en høyere hypoglykemisk effekt enn Glibenklamid (se tabell 5). Den terapeutiske dosen av vannholdig ekstrakt av frøene og mucilago gav derimot lavere effekt enn Glibenklamid, mens alkoholekstrakt og fiksert olje viste ingen effekt (Shabana *et al.*, 2000).

Tabell 5. Effekten av forskjellige ekstrakter av *C. tora* på blodglukosenivå

Ekstrakt (300 mg/kg)	% mindre i blodglukosenivå etter 2 timer
	Mean ± S.E
Glibenklamid (0.45 mg/kg)	25* ± 0.5
Vannholdig ekstrakt av planten	47.4* ± 4.8
Vannholdig ekstrakt av røttene	40.2* ± 4.8
Vannholdig ekstrakt av bladene	36.56* ± 1.7
Vannholdig ekstrakt av frøene	23.00* ± 3.5
Mucilago fra frøene	21.3* ± 0.6
Vannholdig ekstrakt av frøgjemme (pericap)	12 ± 0.9
Vannholdig ekstrakt av stilk	8 ± 1.2
Fiksert olje fra frøene	5 ± 0.4
Alkoholekstrakt av planten	11 ± 1.5

Antall dyr N= 5-7 *Signifikant mindre sammenlignet med startverdien før behandling ved $P \leq 0.05$.

Hemmende aktivitet på protein glykation og aldose reduktase

Diabetes Control og Complication Trial (DCCT) har identifisert hyperglykemi som en hovedrisiko for utviklingen av komplikasjoner. Vedvarende hyperglykemi fører til unormale forandringer som dannelse av avanserte glykosylering endeprodukter (AGE), økning av sorbitol gjennom polyol banen og overaktivering av protein kinase C isoformer på grunn av diacylglycerol syntese (DAG). Aldose reduktase (AR), som er hovedenzymet i polyol banen, spiller også en viktig rolle i patogenesen av diabetes komplikasjoner (Jang *et al.*, 2007). Studie av Jang *et al.* (2007) gikk derfor ut på å finne nye hemmere på AGEs dannelser og AR enzymer. Metanolekstrakt av *C. tora* frø førte til isolering av ni antrakinoner, som ble undersøkt *in vitro* for å evaluere deres hemmende aktivitet på AGEs og på rottelinse aldose reduktase (RLAR).

Resultatet fra studien viste at emodin og obtusifolin hadde en sterk hemmende effekt på AGEs dannelse, med en IC₅₀-verdi på 118 og 28.9 µM. Effekten var også mer potent enn for aminoguanidin, som er en AGEs hemmer. De andre forbindelsene ble funnet å være inaktive. Emodin viste også god hemmende aktivitet på RLAR med en IC₅₀-verdi lik 15.9 µM. Aurantio-obtusin og chryso-obtusin-2-O-β-D-glukosid hadde også hemmende aktivitet med IC₅₀-verider på 13.6 og 8.8 µM.

Hemmende effekter av quinizarin på humane tarmbakterier og aflatoksin B₁ biotransformasjon

En studie fra Sør-Korea i 2003 har demonstrert signifikant veksthemmende effekt på humane tarmbakterier av metanolekstrakt av *C. tora*. Ved fraksjonering viste kloroformdelen av metanolekstraktet sterkest veksthemmende aktivitet mot *C. perfringens* og *E. coli*, uten noen form for bivirkninger på veksten av *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. longum* og *L. casei*. Videre studie av kloroformdelen resulterte til isolering av en aktiv substans, identifisert som quinizarin. Ved bruk av impregnert papir disk metode, ble den veksthemmende aktiviteten av substansen mot seks tarmbakterier undersøkt. Quinizarin viste en sterk veksthemmende effekt ved 5, 2 og 0,5 mg/disk, og moderat effekt ved 0,1 mg/disk på *C. perfringens*. På *S. aureus* hadde substansen sterk effekt ved 5 og 2 mg/disk og moderat effekt ved 1 mg/disk. Ingen veksthemmende effekt ble sett på *B. adolecentis*, *B. bifidum* og *L. casei*. I en ytterligere studie ble det også påvist at quinizarin hemmet omdanning av aflatoksin B₁ til aflatoksin B₁-8,9-epoksid, som er et metabolsk aktivert mutagen produkt (Lee, 2003).

Antioksidant aktivitet

Etylacetatfraksjonen av metanolekstrakt har indikert sterke antioksidante egenskaper. Etylacetatfraksjonen hemmet peroksidering av linolsyre, reduserende krefter, frie radikaler og jernioner-chelaterende aktiviteter. N-butanol- og vannfraksjonen viste mindre effekt. Etylacetatfraksjonen indikerte også en hemmende effekt på oksidering av LDL, induisert av Cu²⁺ (Jia *et al.*, 2007).

Antioksidant aktivitet av flyktige oljer fra frøene har også blitt rapportert. Den observerte aktiviteten var sannsynligvis fremkalt av det høye nivået av chrysophanol og muligens (Z,Z)-9,12-oktadekadienoinsyre (Zhang *et al.*, 2007).

En annen studie på antioksidant effekt ble gjort av Chuang (2000). Målet var å undersøke om en oppvarming/risting av vannekstrakt av *C. tora* frø, hadde noe påvirkning på antioksidant effekt. Fra studien ble det funnet ut at vannekstrakt uten oppvarming hadde en større hemmende effekt på peroksidering av linolensyre (94 %), enn α-tokoferol (82 %). Det ble observert at den antioksidante aktiviteten avtok ved høyere temperatur, og ved lengre steketid. En lignende studie ble også utført av Chung (1999), der antioksidant effekt av ekstrakter av *C. tora* frø forberedt under forskjellige temperatur ble testet på oksidativ skade på biomolekyler. Resultatet tydet på det samme som Chuang (2000).

Antioksidant aktivitet har også blitt rapportert av isolert emodin og alaternin, hvor alaternin viste seg å være mest effektiv (Choi *et al.*, 2000, Yen *et al.*, 1998).

Analgetisk effekt

Etanolekstrakt av *S. tora* har i en farmakologisk screening vist analgetisk effekt, ved bruk av modellen edikksyre-indusert vridning i mus. Ved dosen 500 mg/kg kroppsvekt ble det observert en potent hemming på vridningen, som var sammenlignbar med standard legemiddel Diklofenak (Murshid *et al.*, 2007).

Antiinflammatorisk effekt

En studie har evaluert antiinflammatorisk potensial av *C. tora*. Metanolekstrakt av bladene ble undersøkt mot karragenin, histamin, serotonin og dekstran- induert ødem på bakre rottepoter. Ekstraktet ble også testet mot en svulstlignende dannelse på rotter.

Det ble observert en signifikant antiinflammatorisk effekt av de ulike mediatorene, som var sammenlignbar med effekten til fenylobutazon. Ekstraktet på 400 mg/kg i.p. viste 40,33 % hemming for karragenin, 31,37 % for dekstran, 58,6 % for histamin og 35,26 % for serotonin. Det reduserte også 48,13 % av den svulstlignende dannelsen på rotter (Maity *et al.*, 1998).

Antigentoksiske egenskaper

Studie av Wu og Yen (2004) har vist potensiell antigenetoksiske effekt av vannekstrakt av *C. tora* frø mot 2-amino-6-meyldipyridol(1,2-a:3':2'-d) imidasol (Glu-P-1) og 3-amino-1,4-dimetyl-5h-pyrido(4,3) indol (Trp-P-1). Både i Ames test og Comet undersøkelsen ble det observert en signifikant beskyttende effekt i rekkefølgen: uoppvarmet ekstrakt (55 %) > oppvarmet til 150 grader (42 %) > oppvarmet til 250 grader (29 %). Tre antrakinoner, chrysophenol, emodin og rhein ble rapportert å være hovedansvarlig for effekten (Wu and Yen, 2004).

Hypolipidemisk aktivitet

Hypolipidemisk aktivitet av *C. tora* ble blant annet evaluert av Cho *et al.* (2007). Oppløselige fibrer isolert fra frøene ble undersøkt på rotter, som fikk tilført en høykolesterol diett. Ved tilføring av 5 % oppløselig fiber i dietten, ble det observert et signifikant lavere nivå av total kolesterol i serum og lever hos rotter. Konsentrasjonen av triglyserider og fritt kolesterol ble ikke påvirket, mens konsentrasjonen av serum HDL- kolesterol ble høyere. En økning i fekale lipider og gallesyreutskillelse ble også sett (Cho *et al.*, 2007).

Cho *et al.* (2005) har også evaluert effekten av *C. tora* fiber supplement på serum lipider i koreanske diabetiske pasienter. 42 pasienter (18 menn og 24 kvinner, med gjennomsnittsalder 56.6 ± 2.7 år) med type II diabetes, ble tilfeldig bestemt for behandling med *C. tora* fiber supplement eller placebo. Supplementet bestod av 2 g av løselig fiber ekstrahert fra *C. tora*,

200 mg α -tokoferol, 500 mg askorbinsyre og 300 mg maltodextrin, formulert i en pakke hvor pasientene tok to pakker per dag i to måneder.

Ingen forandringer på livsstilfaktorer eller kostinntak ble observert under perioden med supplement inntak. Etter to måneders inntak, ble det sett en 7 % nedgang i serum total kolesterol konsentrasjon. LDL-kolesterol og Apo B (apolipoprotein) konsentrasjoner ble redusert signifikant med 6.5 %, mens HDL-kolesterol nivåer var uforandret. Serum triglyserid nivåer ble også mer redusert enn placebogruppen, men endringen var ikke signifikant. Det ble også sett en økning av serum α -tokoferol.

Etanolekstrakt av *C. tora* frø og dets fraksjoner ble undersøkt på triton-indusert hyperlipidemi i rottemodell. Resultatet fra modellen viste at etanolekstrakt og dets eteroppløselige og vannoppløselige fraksjon, kunne redusere serumnivåene av total kolesterol med henholdsvis 42.0, 40.7 og 71.2 %. Likeledes ble LDL- kolesterolnivåene redusert med 69.2, 72.0 og 76.1 %, og serum triglyserider med 26.8, 35.7 og 38.4 %. En svak økning i HDL- kolesterolnivå med henholdsvis 6.7, 17.2 og 19.1 % ble også sett (Patil Umesh *et al.*, 2004).

Leverbeskyttende aktivitet

Evaluerings av leverbeskyttende aktivitet ble utført av en gruppe forskere fra India i 1997. Metanolekstrakt av blader fra *C. tora* ble undersøkt på rotter, ved å indusere levertoksisitet med karbon tetraklorid (CCl_4). 40 albino rotter av begge kjønn, med en vekt på mellom 120-150 g ble brukt under eksperimentet. Rottene ble delt i fire grupper, 10 i hver, hvorav gruppene fikk enten normal saltløsning som kontroll, CCl_4 : flytende parafin (1:1), CCl_4 :flytende parafin (1:1) og oral administrasjon av *C. tora* bladekstrakt (400 mg/kg) eller CCl_4 :flytende parafin (1:1) og en standard styrkende middel (Neutrasc). Fra undersøkelsen ble det observert en signifikant beskyttende effekt mot CCl_4 -indusert levertoksisitet av den orale dosen på 400 mg/kg. Reduserte nivåer av GOT, GPT, ALP og bilirubin ble observert (Maity *et al.*, 1997).

Østrogen og anti-østrogen aktivitet

Østrogen og anti-østrogen aktivitet av metanolekstrakt av *C. tora* frø, har blitt rapportert av El-Halawany *et al.* (2007). Østrogen aktiviteten av fraksjoner og av isolerte forbindelser ble undersøkt ved bruk av østrogenavhengig forøkning av MCF-7 celler. Studien indikerte at en ny kjerne, 1,3,8-trihydroksynaftalen (T3HN), var ansvarlig for den østrogene aktiviteten. Dette ble observert hos naftopyronene toralakton og rubrufusarin, og acetyl naftalenene torakryson og 6-hydroksymusizin.

Antrakinoner med immunstimulerende aktivitet

Tre antrakinoner (chrysophanol, isochrysophanol og aloe-emodin) ble isolert fra den etylacetat-løselige fraksjonen av *C. tora* frø. Disse forbindelsene ble rapportert å ha en immunstimulerende aktivitet, da det viste signifikant hemming på produksjonen av nitrooksid (NO) av murine makrofager (RAW 264.7) (Chung, 2005).

Toksikologiske studier

Ingen studier ble funnet

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Maity and Dinda (2003) har i sin studie påvist lakserende effekt av *C. tora* bladekstrakt og den isolerte forbindelsen aloe-emodin. Behandling av ekstraktet og aloe-emodin på rotter, gav en økning i frekvensen av bløt feces i forhold til ubehandlede rotter. En signifikant økning i fremdriften av trekull i tynntarmen ble også observert ved undersøkelse på mage-tarm motilitet. Resultatene fra begge undersøkelsene var sammenlignbare med standard legemiddel (sennosid tabletter).

En tidligere studie fra 1983 har også demonstrert lakserende effekt av emodin, isolert fra bladene til *C. tora*. Emodin indikerte noe lakserende virkning i rotter, da det ble sammenlignet med kalsium sennosid A og B (Pal and Pal, 1984).

Studie av metanolekstrakt av blader på ileum fra marsvin, indikerte en konsentrasjonsavhengig kontraksjon lik acetylkolin og histamin. En slik kontraksjon ble også observert ved studie på jejunum fra kanin. Atropin blokkerte den kontraktile effekten av ekstraktet i begge forsøkene. I følge Chidume *et al.* (2002) tyder antagonismen mellom ekstraktet og atropin på at muskarinerge mekanismer kan være involvert. Effekten til ekstraktet ble også blokkert av mepyramin, som også tyder på at det kan interferere med histaminerge mekanismer via H₁-reseptorene og dermed forårsake kontraksjon av glattmuskler i tarmen. Videre studie viste at dosen på 400 mg/kg gav signifikant økning i transittid, og var sammenlignbar med karbakol. I akutt toksisitetsstudie ble LD₅₀ verdiene for bladekstraktet estimert å være ≥ 2000 mg/kg for både oral og i.p. administrasjon, noe som tyder på at ekstraktet var relativt trygt. (LD₅₀ verdi > 1 g er generelt bestemt som sikker). Resultatene indikerte også signifikante antinociceptive responser, som var dose og tidsavhengig i mus. Effektene var sammenlignbare med aspirin (Chidume *et al.*, 2002).

Mange studier på antibakteriell effekt av *C. tora* frø har blitt gjort. Blant annet har Hatano *et al.* (1999) rapportert antibakteriell effekt av noen naftalener og antrakinoner fra metanolekstrakt av frø, på meticillin-resistente *Staphylococcus Aureus* (MRSA). Disse bakteriene er vanlige på sykehus og kan forårsake alvorlige infeksjonsproblemer. Torachryson, toralakton, aloe-emodin, rhein og emodin viste påfallende antibakteriell effekt på fire stammer av MRSA, og en stamme av meticillin-sensitiv *Staphylococcus aureus* (MSSA). Torachryson og rhein hadde også antibakteriell aktivitet mot *E.coli*, med MIC-verdier på henholdsvis 512 og 128 µg/ml (Hatano *et al.*, 1999).

Dealkoholisert ekstrakt av frø har også blitt rapportert å være effektiv mot *E. coli*, *M. pyogenes* var. *Aureus*, *M. pyogenes* var. *Albus*, *M. citreus*, *C. diphtheriae*, *B. megatherium* og

S. schottmüleri (Patel and Patel, 1957). Studien indikerte at dealkoholisert ekstrakt var mer effektiv på gram-negative enn gram-positive organismer.

Alkoholekstrakt har blitt rapportert å ha mest hemmende effekt av seks forskjellige ekstrakter (petroleumseter, benzen, dietyleter, kloroform og aceton) på noen humane og plantepatogene bakterier. Omtrent samme hemningssone som kontrollen ble observert mot *B. anthracis* (Sahu and Chakrabarty, 1994). Fete oljer av frø har også vist hemmende effekt på bakterier. Effekten ble observert i rekkefølgen: *S. typhosa* > *B. pumilus* > *B. subtilis* > *S. paratyphi*. Oljen ble funnet å være inaktiv mot *M. pyogens* (Jain *et al.*, 1987).

Test på uklarhet og på sporens spiredyktighet er to metoder som kan brukes for å undersøke antifungal aktivitet. Bruk av disse to metodene har demonstrert signifikant hemmende respons av *C. tora* bladekstrakt på organismene som ble testet: *C. albicans* > *A. niger* > *A. metagophytes* > *S. cerevisiae* (Mukherjee *et al.*, 1996).

En ny forbindelse med antifungal aktivitet har blitt isolert fra benzenekstrakt av avfettet frøpulver. Denne ble identifisert som chrysophansyre-9-antron og var effektiv mot *Triphophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *M. gypseum* og *Geotrichum candidum* (Acharya and Chatterjee, 1975).

Shabana *et al.* (2000) har rapportert antidiabetes effekt av vannholdig ekstrakt fra egyptisk *C. tora*. En høyere hypoglykemisk effekt enn Glibenklamid ble observert av vannholdig ekstrakt av planten, røttene og bladene, mens frø og mucilago viste en lavere effekt. Alkoholekstrakt og fiksert olje hadde ingen hypoglykemisk virkning.

AGE dannes ved vedvarende hyperglykemi og er rapportert å bidra til utviklingen av diabetes komplikasjoner i forskjellige deler av nyrene, hos rottelinser og ved aterosklerose. AR bidrar også til dannelsen av diabetes komplikasjoner, og i tillegg dannelsen av katarakt. Hemming av AGE eller AR kan derfor virke lovende som terapeutisk metode for å hindre diabetes eller andre patogene komplikasjoner (Jang *et al.*, 2007). En slik hemmende effekt på AGE og AR ble evaluert i studien til Jang *et al.* (2007), hvor emodin og obtusifolin ble rapportert å ha en sterk hemmende effekt på AGEs enn aminoguanidin. I tillegg viste emodin, aurantio-obtusin og chryso-obtusin-2-O-β-D-glukosid signifikant hemmende aktivitet på RLAR. *C. tora* kan derfor være en potensiell terapeutisk agens mot diabetes komplikasjoner, men ytterligere studier må til.

Skadelig mikroflora kan bestå av *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Stafylokokkus* og *Clostridium*. Disse mikroorganismene kan produsere karsinogene substanser, men også forandre metabolitter fra kosten som fremmer tumor. Selektiv vekstfremming av gunstige bakterier eller en hemming av skadelige bakterier er derfor viktig for å normalisere forstyrrede fysiologiske funksjoner, og behandle sykdommer forårsaket av patogener i mage-tarm kanalen (Lee, 2003).

Fraksjonert kloroformdel fra studie har vist å ha en sterk veksthemmende aktivitet mot *C. perfringens* og *E. coli*, uten noen bivirkninger på veksten av *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B.*

longum og *L. casei*. En aktiv substans, quinizarin, ble isolert og studert videre mot seks tarmbakterier. Det viste seg å hemme veksten av *C. perfringens* og *S. aureus*. Resultatene indikerer at to hydroksylgrupper fra antrakiner er ansvarlig for den veksthemmende effekten på *S. aureus*, mens effekten på *C. perfringens* viser seg å være morfologisk (Lee, 2003).

Biotransformasjon av aflatoksin B₁ til 8,9-epoksid derivater eller aflatoksikol kan gi toksiske og karsinogene effekter hos dyr, der cytokrom P450 er ansvarlig. Quinizarin ble rapportert å hemme en slik omdanning, fra aflatoksin B₁ til aflatoksin B₁-8,9-epoksid i muselever. De to hydroksylgruppene i A ringen til antrakiner kan muligens være avgjørende for denne effekten (Lee, 2003).

Antioksidant aktivitet av *C. tora* har blitt bekreftet i flere studier. Blant annet har etylacetatfraksjonen av metanolekstrakt vist å hemme peroksidering av linolsyre, reduserende krefter, frie radikaler og jernioner-chelaterende aktiviteter (Jia *et al.*, 2007).

Det har blitt rapportert reduserende antioksidant effekt ved oppvarming av vannekstrakt av frø i to studier (Chuang, 2000, Chung, 1999). Chuang (2000) antyder at resultatet kan være avhengig av mange faktorer, som inkluderer reduksjon av polyfenoliske forbindelser og nedbryting av Maillard reaksjonsprodukter. I tillegg konkluderer Chung (1999) med at den antioksidante aktiviteten er avhengig av reaksjonssystemet og av konsentrasjonen i seg selv.

Etanolekstrakt av *S. tora* har demonstrert analgetisk effekt, ved bruk av modellen edikksyre-indusert vridning i mus. Ved dosen 500 mg/kg kroppsvekt, ble det sett en potent hemming på vridningen som var sammenlignbar med standard legemiddel Diklofenak. Studien støtter påstanden om at den overjordiske delen ble brukt som smertestillende i tradisjonell medisin. Flere studier må til for å kunne isolere aktive forbindelser (Murshid *et al.*, 2007).

Signifikant antiinflammatorisk effekt av bladekstrakter ble observert mot karragenin, histamin, serotonin og dekstran- indusert ødem på bakre rottepoter. Ekstraktet dempet effektivt inflammasjonen produsert av histamin og serotonin. Det tyder på at den anti-5HT aktiviteten er ansvarlig for dets antiinflammatoriske aktivitet. Ekstraktet reduserte også ødem produsert av karragenin og dekstran, som er kjent for å være mediert av både histamin og serotonin (Maity *et al.*, 1998).

Trp-P-1 og Glu-P-1 er gentoksiske stoffer som kan finnes i kosten og fremkalle DNA skade, som igjen er en viktig faktor ved kreftfremkalling. Wu and Yen (2004) har i sin studie klart å isolere tre antrakiner, chrysophenol, emodin og rhein, med hemmende effekter på disse to stoffene. To mulige mekanismer kan være tilstede. Den ene er en direkte interaksjon med de reaktive intermediatene til Trp-P-1, mens den andre er en direkte beskyttelse av celler ved at det virker som en antioksidant (Wu and Yen, 2004).

Etanolekstrakt og dets eteroppløselige og vannoppløselige fraksjon, har vist å redusere serumnivåene av total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider. En svak økning i HDL-

kolesterol nivå ble også sett. Oppløselige fibrer isolert fra *C. tora* frø har også vist en lignende hypoglykemisk effekt. Mulige mekanismer kan være hemming av kolesterol biosyntese (Patil Umesh *et al.*, 2004) og en økning av fekal gallesyre ekskresjon (Cho *et al.*, 2007, Patil Umesh *et al.*, 2004).

En klinisk studie har vist at *C. tora* fiberprodukter kan hjelpe med å forbedre serum lipidstatus hos type II diabetiske pasienter, uten å gi noen alvorlige former for bivirkninger (Cho *et al.*, 2005). Studien ble utført på få pasienter og resultatet er derfor ikke overbevisende.

Karbontetraklorid (CCl₄) er en av de mest vanlige hepatotoksiner som brukes for å studere leversykdommer. CCl₄ alene vil fremkalle hepatocelullær skade, med høy stigning av GOT, GPT, ALP og bilirubin (Maity *et al.*, 1997). Studie utført av Maity *et al.* (1997) har påvist en reduksjon av disse leverparameterne, og *C. tora* bladekstrakt kan derfor være et potensiell beskyttende middel mot CCl₄-indusert levertoksisitet.

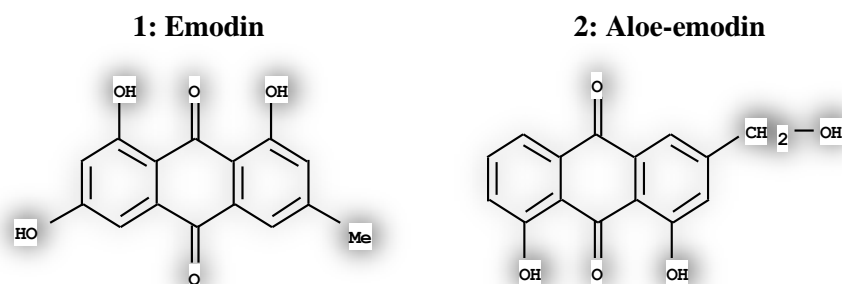
I tillegg har immunstimulerende aktivitet blitt rapportert (Chung, 2005), og en annen studie har resultert til en ny kjerne, 1,3,8-trihydroksynaftalen (T₃HN), som kan være ansvarlig for den østrogene aktiviteten (El-Halawany *et al.*, 2007).

Den tradisjonelle bruken av planten som laksativa er blitt bekreftet i vitenskapelige studier. Ekstraktet hadde blant annet kontraktile virkninger på både ileum og jejunum og likedan en økning i musetarm transittid. Noen lakserende midler virker på samme måte ved å øke mage-tarm mobiliteten, som gir redusert absorpsjon av salt og vann sekundært for å redusere transittiden (Chidume *et al.*, 2002).

Lakserende effekt fører til en forsterket mage-tarm tømming som er ønskelig ved behandling av ormeangrep. Svært mange effektive ormemedler har også en lakserende komponent for ormeutdriving. Dette funnet støtter bruken av planten som ormemedel i tradisjonell medisin (Chidume *et al.*, 2002).

Den antibakterielle effekten kan forklare den tradisjonelle bruken av planten mot øyesykdommer, dysenteri og mage-tarm problemer. Hudsykdommer som hovedsakelig er ringorm og kløe kan bekreftes av studien på antifungal aktivitet. Bruk av planten mot leversykdommer har også blitt bekreftet i vitenskapelige studier.

Kjemiske strukturer relatert til den laksative effekten



Referanser

- Acharya, T. K. & Chatterjee, I. B. (1975). Isolation of chrysophanic acid-9-anthrone, the major antifungal principle of *Cassia tora*. *Lloydia*, **38**, 218-220.
- Chidume, F. C., Kwanashie, H. O., Adekeye, J. O., Wambebe, C. & Gamaniel, K. S. (2002). Antinociceptive and smooth muscle contracting activities of the methanolic extract of *Cassia tora* leaf. *Journal of Ethnopharmacology*, **81**, 205-209.
- Cho, I. J., Lee, C. & Ha, T. Y. (2007). Hypolipidemic effect of soluble fiber isolated from seeds of *Cassia tora* Linn. in rats fed a high-cholesterol diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **55**, 1592-1596.
- Cho, S.-H., Kim, T.-H., Lee, N.-H., Son, H.-S., Cho, I.-J. & Ha, T.-Y. (2005). Effects of *Cassia tora* Fiber Supplement on Serum Lipids in Korean Diabetic Patients. *Journal of Medicinal Food*, **8**, 311-318.
- Choi, J. S., Chung, H. Y., Jung, H. A., Park, H. J. & Yokozawa, T. (2000). Comparative Evaluation of Antioxidant Potential of Alaternin (2-Hydroxyemodin) and Emodin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **48**, 6347-6351.
- Choi, J. S., Jung, J. H., Lee, H. J., Lee, J. H. & Kang, S. S. (1995). A naphthalene glycoside from *Cassia tora*. *Phytochemistry*, **40**, 997-999.
- Chuang, D. Y. (2000). Antioxidant properties of water extracts from *Cassia tora* L. in relation to the degree of roasting. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **48**, 2760-2765.
- Chung, D. Y. (1999). Antioxidant effects of extracts from *Cassia tora* L. prepared under different degrees of roasting on the oxidative damage to biomolecules. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **47**, 1326-1332.
- Chung, H. S. (2005). Anthraquinones with immunostimulating activity from *Cassia tora* L. *Journal of Food Science and Nutrition*, **10**, 267-271.
- El-Halawany, A. M., Chung, M. H., Nakamura, N., Ma, C.-M., Nishihara, T. & Hattori, M. (2007). Estrogenic and anti-estrogenic activities of *Cassia tora* phenolic constituents. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **55**, 1476-1482.
- Hatano, T., Uebayashi, H., Ito, H., Shiota, S., Tsuchiya, T. & Yoshida, T. (1999). Phenolic constituents of *Cassia* seeds and antibacterial effect of some naphthalenes and anthraquinones on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **47**, 1121-1127.
- Jain, P. P., Suri, R. K., Deshmukh, S. K. & Mathur, K. C. (1987). Fatty oils from oilseeds of forest origin as antibacterial agents. *Indian Forester*, **113**, 297-299.
- Jang, D. S., Lee, G. Y., Kim, Y. S., Lee, Y. M., Kim, C.-S., Yoo, J. L. & Kim, J. S. (2007). Anthraquinones from the seeds of *Cassia tora* with inhibitory activity on protein glycation and aldose reductase. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **30**, 2207-2210.

- Jia, Z., Tao, F., Guo, L., Tao, G. & Ding, X. (2007). Antioxidant properties of extracts from juemingzi (Cassia tora L.) evaluated in vitro. *LWT Food Science and Technology*, **40**, 1072-1077.
- Kim, Y.-M., Lee, C.-H., Kim, H.-G. & Lee, H.-S. (2004). Anthraquinones isolated from Cassia tora (Leguminosae) seed show an antifungal property against phytopathogenic fungi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **52**, 6096-6100.
- Kirtikar, K. R., Basu, B. D. & Blatter, E. (1975). Indian medicinal plants. *Bishen Singh Mahendra Pal Singh*, Dehra Dun, 2 ed., 878-879.
- Lee, H.-S. (2003). Inhibitory effects of quinizarin isolated from Cassia tora seeds against human intestinal bacteria and aflatoxin B1 biotransformation. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **13**, 529-536.
- Lee, H. J., Choi, J. S., Jung, J. H. & Kang, S. S. (1998). Alaternin glucoside isomer from cassia tora. *Phytochemistry*, **49**, 1403-1404.
- Maity, T. K. & Dinda, S. C. (2003). Purgative activity of Cassia tora leaf extract and isolated aloemodin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **65**, 93-95.
- Maity, T. K., Mandal, S. C., Mukherjee, P. K., Saha, K., Das, J., Pal, M. & Saha, B. P. (1998). Studies on antiinflammatory effect of Cassia tora leaf extract(fam. Leguminosae). *Phytotherapy Research*, **12**, 221-223.
- Maity, T. K., Mandal, S. C., Mukherjee, P. K., Saha, K., Das, J., Saha, B. P. & Pal, M. (1997). Evaluation of hepatoprotective potential of Cassia tora leaf extract. *Natural Product Sciences*, **3**, 122-126.
- Manojlovic, I., Bogdanovic-Dusanovic, G., Gritsanapan, W. & Manojlovic, N. (2006). Isolation and identification of anthraquinones of Caloplaca cerina and Cassia tora. *Chemical Papers*, **60**, 466-468.
- Mukherjee, P. K., Saha, K., Saha, B. P., Pal, M. & Das, J. (1996). Antifungal Activities of the Leaf Extract of Cassia tora Linn.(Fam. Leguminosae). *Phytotherapy Research*, **10**, 521-522.
- Murshid, G., Moniruzzaman, M., Rahman, A., Saifuzzaman, M. & Uddin, S. (2007). Phytochemical and Pharmacological Screening of Senna tora Roxb. *Journal of pharmacological and Toxicology*, **2**, 386-390.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.
- Pal, M. & Pal, P. R. (1984). Purgative action of 1,6,8-trihydroxy-3-methyl anthraquinone (emodin) isolated from the leaves of Cassia tora. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **46**, 141-142.
- Patel, R. P. & Patel, K. C. (1957). Antibacterial activity of Cassia tora and Cassia obovata. *Indian Journal of Pharmacy*, **19**, 70-73.
- Patil Umesh, K., Saraf, S. & Dixit, V. K. (2004). Hypolipidemic activity of seeds of Cassia tora Linn. *Journal of Ethnopharmacology*, **90**, 249-252.
- Raghunathan, K., Hariharan, V. & Rangaswami, S. (1974). Chrysophanol-1-beta -gentiobioside, a new anthraquinone glycoside from Cassia tora. *Indian Journal of Chemistry*, **12**, 1251-1253.
- Rai, K. N. & Kumari, S. (2005). Phytochemical investigation of the stem of Cassia tora Linn. *Asian Journal of Chemistry*, **18**, 763-765.
- Sahu, B. R. & Chakrabarty, A. (1994). Screening of antibacterial activity of various extractives of Cassia tora and Alternanthera sessilis. *Asian Journal of Chemistry*, **6**, 687-689.
- Shabana, M., Mahmoud, I., Gonaïd, M., Salama, M., Mostafa, A. & Badary, O. (2000). Phytochemical and biological study of Cassia tora L. grown in Egypt. *Bulletin of the Faculty of Pharmacy (Cairo University)*, **38**, 123-135.
- Sivarajan, V. V. (1994). Ayurvedic drugs and their plant sources. *International Science Publisher*, New Delhi, 48.
- Wu, C. H. & Yen, G. C. (2004). Antigenotoxic properties of Cassia tea (Cassia tora L.): Mechanism of action and the influence of roasting process. *Life Sciences*, **76**, 85-101.
- Yen, G.-C., Chen, H.-W. & Duh, P.-D. (1998). Extraction and Identification of an Antioxidative Component from Jue Ming Zi (Cassia tora L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **46**, 820-824.

Zhang, Y., Wei, D., Guo, S., Zhang, X., Wang, M. & Chen, F. (2007). Chemical components and antioxidant activity of the volatile oil from Cassia tora L. seed prepared by supercritical fluid extraction. *Journal of Food Lipids*, **14**, 411-423.

Bildereferanser:

1. <http://www.anti-aging-pflanzen.de/53080398840fb6e01/53080398b20f2e03b/53080398ca0d8fd46.html>, 01.05.09
2. <http://nizhaloli.blogspot.com/2007/01/cassia-tora.html>, 01.05.09

CORIARIA NEPALENSIS

Latinsk navn: *Coriaria nepalensis* Wall.

Familie: *Coriariaceae*

Synonym: *Coriaria sinica* Maxim. (Tropicos).

Litt om planten

Coriaria nepalensis vokser i store deler av Yunnan provinsen i Kina (Shen *et al.*, 2006), og er lokalt anerkjent i Nepal som Bhojinsi eller Machhaino som en matplante for silkespinner. Frukten er normalt spiselig, men kan gi kolikk ved overforbruk. Bladene er giftige for kveg gitt ved store mengder (Rai *et al.*, 2005).

Tradisjonell bruk

Burma:

Bladene ble brukt som lakserende middel (giftig) (Nordal, 1963).

Kina:

Roten er en kinesisk urtemedisin som ble brukt for å behandle stivhet, tannverk, slimvæske retensjonssyndrom (phlegm-retention syndrom), traumatiske skader og akutt øyekatarr (Wei *et al.*, 1998)

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Roten:

Ni forbindelser ble isolert av roten til *C. nepalensis* på grunnlag av deres fysikalsk-kjemiske, UV, MS, HNMR og CNMR data. Disse ble identifisert som braylin, norbraylin, dihydrocoriamyrtin, coriamyrtin, tutin, coriatin, apotutin, hydroksycoriatin og gallesyre (Wei *et al.*, 1998).

Frø:

Fire kjemiske forbindelser ble oppdaget og identifisert som tutin, coriatin, corianin og vanillin av frøene til *C. Sinica* (Zhang *et al.*, 2007).

Syv fettsyrer ble isolert av oljer fra frøene til *C. sinica* og identifisert som myristinsyre (0,09 %), palmitinsyre (3,99 %), stearinsyre (2,69 %), oljesyre (7,62 %), linolsyre (4,55 %) og 13-hydroksy-cis-9-trans-11 oktadekadienoinsyre (58,96 %) (Jin and Yu, 1980).

Overjordiske plantedeler:

Kjente forbindelser av *C. nepalensis* som heksacosyl-p-kumarat, oleanolsyre, ursolsyre og stigmasterol glukosid og bryonolsyre ble isolert og rapportert i 2005 (Rai *et al.*, 2005).

To nye sesquiterpener (coriaton og corianlakton), inkludert en hittil ukjent sesquiterpenskjelett (coriane), ble isolert fra overjordiske plantedeler ved bruk av NMR og X-ray analyse (Shen *et al.*, 2004).

Blader og stilk:

To nye og syv kjente koumariner ble isolert fra blader og stilk av Shen *et al.* (2006). De to nye koumarinene ble rapportert som 7-hydroksy-6-metoksy-3,8-bis(3-metyl-2-butenyl) koumarin og 7-hydroksy-6-metoksy-3-(3-metyl-2-butenyl) koumarin. De syv andre ble identifisert som marmesin, braylin, norbraylin, scopoletin, 7-hydroksy koumarin, 7-hydroksy-6-(3-metyl-2-butenyl) koumarin og 7-hydroksy-3-(3-metyl-2-butenyl) koumarin, ved å sammenligne deres spektrale data med de som finnes i litteraturen.

Ni flavonoider ble isolert av etanolekstrakt av bladene til *C. sinica*. Disse ble identifisert som kampferol-3-O- α -L-rhamnosid, kampferol-3-O- β -D-galaktosid, kampferol-3-O- α -L-arabinosid, kampferol-3-O- β -D-glukosid, quercetin, quercetin-3-O- α -L-arabinosid, quercetin-3-O- β -D-galaktosid og quercetin-3-O- β -D-glykosid (Zhang *et al.*, 2006).

*Biologiske studier***Cytotoksisk, molluskisid, anthelmintisk og hemolytisk aktivitet**

Metanolekstrakt av *C. nepalensis* har vist sterk cytotoksisk (*Artemia salina*), molluskisid, mildt ormemiddel og svak hemolytisk aktivitet. Etylacetatekstrakt har vist sterk cytotoksisk, antibakteriell, antifungal og nematocid effekt. Petroleumseter ekstrakt hadde samme virkning, utenom den antifungale aktiviteten (Rai *et al.*, 2005).

To nye sesquiterpener (coriatone og corianlakton) ble testet for cytotoksisitet mot K₅₆₂ celler. Forsøket viste ingen påfallende hemmende aktivitet for de to forbindelsene. De var cytotoksiske med IC₅₀ > 50 μ g/mL (Shen *et al.*, 2004).

Toksikologiske studier

Ingen studier ble funnet

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Det har blitt gjort få biologiske studier av *C. nepalensis*, men planten er rapportert å ha cytotoksisk, antibakteriell, antifungal og nematocid aktivitet (Rai *et al.*, 2005).

Den antibakterielle effekten som har blitt rapportert, kan ha sammenheng med den tradisjonelle bruken av planten mot tannverk og akutt øyekatarr. Bruk av planten som lakserende middel har ikke blitt studert, og det er derfor uklart om den tradisjonelle bruken har sammenheng med vitenskapelige studier. Det trengs flere studier på denne planten.

Referanser

- Jin, Q.-D. & Yu, C.-H. (1980). Component acids of seed fats of *Coriaria sinica* Maxim. *Yunnan Zhiwu Yanjiu*, **2**, 228-229. (Kinesisk artikkel, abstrakt brukt).
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.
- Rai, N. P., Masuda, K. & Manandhar, M. D. (2005). Chemical constituents of *Coriaria nepalensis* Wall. *Journal of the Indian Chemical Society*, **82**, 750-751.
- Shen, Y.-H., Li, S.-H., Li, R.-T., Han, Q.-B., Zhao, Q.-S., Liang, L., Sun, H.-D., Lu, Y., Cao, P. & Zheng, Q.-T. (2004). Coriatone and Corianlactone, Two Novel Sesquiterpenes from *Coriaria nepalensis*. *Organic Letters*, **6**, 1593-1595.
- Shen, Y. H., Li, S. H., Han, Q. B., Li, R. T. & Sun, H. D. (2006). Coumarins from *Coriaria nepalensis*. *Journal of Asian Natural Products Research*, **8**, 345-350.
- Wei, H., Zeng, F., Lu, M. & Tang, R. (1998). Studies on chemical constituents from the root of *Coriaria nepalensis* Wall (*Coriaria sinica* Maxim). *Yaoxue Xuebao*, **33**, 688-692.
- Zhang, Y., Wang, K., Liu, H., Xu, X. & Zhu, X. (2006). Extraction and identification of flavonoids from leaves of *Coriaria sinica*. *Zhongcaoyao*, **37**, 341-343. (Kinesisk artikkel, abstrakt brukt).
- Zhang, Y., Zhu, X., Ai, G. & Li, M. (2007). Extraction and separation of lactones in seeds of *Coriaria sinica* Maxim. and their activities. *Zhongcaoyao*, **38**, 678-680. (Kinesisk artikkel, abstrakt brukt).

COSTUS SPECIOSUS



COSTUS SPECIOSUS

Latinsk navn: *Costus speciosus* Sm.

Familie: *Zingiberaceae*

Burmesisk navn: Palan-taunghmwe

Andre navn: Grape Ginger, Spiral Flag

Litt om planten

Costus speciosus er en oppreist plante som kan bli 1.2 - 2.7 meter høy. Den har en knollformet rotstokk (rhizom), store avlange blader og hvite blomster med lysrøde støtteblader. I tillegg har den svarte frø med en hvit frøkappe. Planten finnes i store deler av India, Sri Lanka og Kina (Kirtikar *et al.*, 1975).

Tradisjonell bruk

Burma:

Rotstokk ble brukt og planten hevdes å ha digestive og laksative egenskaper (Nordal, 1963).

India:

Roten var nyttig ved bronkitt, feber, dyspepsi, inflammasjon, anemi, reumatisme, lumbago og som ormemiddel (Kirtikar *et al.*, 1975).

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Røtter og rotstokk:

Fra røttene har to nye forbindelser B (24-hydroksyhentriakontan-27-on) og C (24-hydroksytriakontan-26-on), sammen med metyl triakontanoat, diosgenin og sitosterol blitt isolert og identifisert (Gupta *et al.*, 1981a). Forbindelsene G (8-hydroksytriakontan-35-on) og H (Me tritriacontanoat) ble også isolert (Gupta *et al.*, 1982).

En ny sterol, karakterisert som 5 α -stigmast-9(11)-en-3 β -ol, ble isolert fra røttene (Gupta *et al.*, 1981b).

Fra rotstokk har diosgenin (sterol sapogenin) blitt isolert og karakterisert ved bruk av TLC, UV og FT-IR spektroskopi (Jahfar *et al.*, 2008, Sarin *et al.*, 1974).

Fem nye forbindelser ble isolert fra n-heksan ekstrakt ved bruk av silica gel kolonnekromatografi og TLC. Disse ble karakterisert som tetradekyl 13-metylpentadekanoat, tetradekyl 11-metyltridekanoat, 14-oxotrikosanosyre, 14-oxoheptakosanosyre og 15-oxo-oktakosanosyre. I tillegg ble også fem kjente forbindelser isolert (triakontanol, 5 α -stigmast-9(11)-en-3 β -ol, triacontanosyre, sitosterol og diosgenin) (Gupta *et al.*, 1986).

Frø:

Metyl heksadekanoat, metyl oktadekanoat og tetracosanyloktadekanoat er tre alifatiske estere, som ble isolert fra heksanekstrakt av frøene (Singh and Thakur, 1984).

To nye benzokinoner (6-metyl dihydrofitylplastokinon og dihydrofitylplastokinon) sammen med α -tokoferolkinon og 5 α -stigmast-9(11)-en-3 β -ol, ble isolert fra *C. speciosus* frø (Mahmood *et al.*, 1984). I tillegg ble en ny tokoferol, ζ_2 -tokoferol isolert (Mahmood *et al.*, 1985).

Fra metanolekstrakt av frøene har ti saponiner (Singh and Thakur, 1982a) og to nye furostanol saponiner (costusosid-I og costusoside-J) (Singh and Thakur, 1982b) blitt isolert og identifisert.

En kjemisk studie har rapportert innhold av seks fettsyrer (palmitinsyre, oljesyre, linolsyre, stearinsyre, myristinsyre og laurinsyre), tre typer sukker (glukose, galaktose og rhamnose) og diosgenin av frø (Suri *et al.*, 1986).

Biologiske studier

Farmakologiske studier på alkaloidene

Fra en eldre studie i 1973, har alkaloider isolert fra rotstokk blitt evaluert for forskjellige farmakologiske egenskaper. De fire alkaloidene ble isolert fra kloroformekstraktet ved bruk av TLC, og den vannholdige løsningen ble videre studert for biologisk aktivitet etter en pH justering til 6.5.

Alkaloidene ble funnet å ha glattmuskelrelakserende og spasmolytisk aktivitet på alle vev, etter eksperimentelle forsøk på ileum fra kanin, marsvin og albino rotter. Den relakserende aktiviteten ble ikke hemmet av adrenerge blokkeringsagenter. Videre ble det sett en økning i gallesekresjonen hos hund som ble behandlet, og en viss grad sedasjon hos albino rotter. Dette tyder på at alkaloidene har en hemmende CNS-aktivitet. Plantealkaloidene utøvde ingen analgetisk, krampestillende, antipyretisk eller antiinflammatorisk aktivitet. Heller ingen effekt på blodtrykk, feces eller beskyttelse mot kobra gift ble observert. Forbindelsene produserte en påfallende diuretisk effekt i albino rotter, og var også veltolerert med stor sikkerhetsmargin (Bhattacharya *et al.*, 1973).

Antioksidant aktivitet

Forskjellige plantedeler av *C. speciosus* har i en studie blitt undersøkt for innholdet av polyfenoler og antioksidant aktivitet. Blader, bark fra stilk/stengel, skrellet stilk/stengel og

røtter ble ekstrahert med MeOH, EtOAc og CHCl₃. Den antioksidante aktiviteten ble evaluert ved bruk av metodene DPPH (1,1-difenyl-2-pikrylhydrazyl) og ABTS (2,2-azino-bis-3-etylbensotiazolin-6-sulfonsyre), mens hydroksyl radikalfangende aktivitet ble evaluert ved TBA (tiobarbitursyre) metoden.

Resultatene tydet på at det fenoliske innholdet av metanolekstrakt var høyest i røtter og bark. Den antioksidante undersøkelsen indikerte at metanolekstraktet hadde en høyere hydroksyl radikalfangende aktivitet, enn de andre ekstraktene som ble testet (Vijayalakshmi and Sarada, 2008).

Antibakteriell aktivitet

Bakteriell infeksjon av brent og skadet vev er uunngåelig, og er et av hovedproblemene i behandlingen av brannskadede ofrer. I en studie har Malabadi (2005) evaluert den antibakterielle effekten av *C. speciosus* på patogener som fremkommer ved brannsårr.

Rotstokk og blader ble benyttet og ekstrahert med vann, metanol og heksan. Den antibakterielle undersøkelsen ble foretatt med disk diffusjonsmetoden, der sølvsulfadiazin ble brukt som referanse. Forholdet mellom diameteren til hemningssonen (mm) produsert av planteekstraktene og hemningssonen til sølvsulfadiazin (mm), var et mål for den antibakterielle aktiviteten. Videre ble mikroplate-metoden brukt for å bestemme minste hemmende konsentrasjonsverdier (MIC) for planteekstraktene med antibakteriell aktivitet. Organismene som ble undersøkt var *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, og *Bacillus subtilis*.

Studien demonstrerte ingen antibakteriell effekt av bladekstraktene. Ekstrakter av rotstokk hadde derimot effekt på gram-positive og gram-negative bakterier, utenom vannekstraktet (se tabell 1) (Malabadi, 2005).

Tabell 1. Antibakteriell aktivitet av forskjellige plantedeler av *C. speciosus* med diffusjon og mikroforynningsundersøkelser (MIC i mg⁻¹).

Plantedel	Ekstrakt	Bakterier som er brukt							
		<i>B. subtilis</i>		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>	
		Dif.	MIC	Dif.	MIC	Dif.	MIC	Dif.	MIC.
Rotstokk	Heksan	0.3±0.04	0.44±0.05	0.25±0.02	0.32±0.034	0.29±0.02	0.35±0.03	0.21±0.01	0.30±0.04
	Metanol	0.4±0.06	0.43±0.76	0.32±0.03	0.54±0.049	0.30±0.03	0.36±0.03	0.31±0.03	0.45±0.04
	Vann	0	0	0	0	0	0	0	0
Blader	Heksan	0	0	0	0	0	0	0	0
	Metanol	0	0	0	0	0	0	0	0
	Vann	0	0	0	0	0	0	0	0

Verdiene representerer mean±SE av 3 uavhengige eksperimenter. Dif.=disk diffusjonsmetoden.

Effekt på streptozotocin-indusert diabetiske rotter

Daisy *et al.* (2008) har undersøkt påvirkningen av oral administrasjon av *C. speciosus* rotekstrakt på biokjemiske parametere og enzymaktiviteter i streptozotocin (STZ)-indusert diabetiske rotter. Dosene 250, 400 og 500 mg/kg av heksan, etylacetat og metanolekstrakt, ble administrert i 60 dager i Wistar hannrotter.

En signifikant økning i blodglukosenivå ble sett for STZ-indusert diabetiske rotter, sammenlignet med normale rotter. Oral administrasjon med heksanekstrakt førte til signifikant reduisering, som var mer effektiv enn både etylacetat og metanolekstrakt. Heksanekstraktet økte signifikant kroppsvekt, vevsglykogen og plasmainsulin og reduserte glykosylat hemoglobin (HbA1c), sammenlignet med ubehandlede rotter. Etter en 60 dagers behandling, ble det også sett normaliserte nivåer av urea, urinsyre, kreatinin, total kolesterol, HDL-kolesterol, proteiner og plasmaenzymene (AST, ALT, ALP og ACP) i diabetiske rotter.

Hepatoprotektiv aktivitet

En studie har evaluert effekten av metanolekstrakt av rotstokk mot karbontetraklorid (CCl₄)-indusert hepatotoksisitet (Bhuyan and Zaman, 2008).

Metanolekstrakt ble tilberedt som en suspensjon i 30 % Tween 80, og Swiss albino mus av begge kjønn, 20-25g, ble brukt under eksperimentet. Dyrene ble delt i seks grupper, med seks dyr i hver gruppe og fikk følgende i.p.: gruppe 1 utgjorde kontroll og fikk vehikkel (0.1 ml/100 g kroppsvekt av 30 % tween 80) hver dag i 14 dager, gruppe 2 fikk CCl₄ og vehikkel to ganger i uka, gruppe 3 og 4 fikk metanolekstrakt (50 mg og 100mg /1000 g kroppsvekt) i syv dager og deretter forgiftet med CCl₄ to ganger i uka, gruppe 5 ble brukt som standard (Silymarin 100 mg/ 1000 g) og gruppe 6 som standard kontrollgruppe (Silymarin og CCl₄). Alle dyrene ble ofret 36-48 timer etter den andre CCl₄ injeksjonen, og biokjemiske parametere som aspartat aminotransferase (AST), alanin aminotransferase (ALT), alkaline fosfatase (ALP), bilirubin og total protein ble bestemt. Leverne ble også analysert mikroskopisk.

Det ble sett en signifikant økning av alle enzymparameterne i CCl₄ gruppen. Behandling med lavere dose av metanolekstraktet (50 mg/kg kroppsvekt), viste redusert aktivitet av serum transaminase og nivåene av total protein og bilirubin. Den høye dosen (100 mg/kg kroppsvekt) viste derimot en reversibel effekt av enzymparameterne, som var sammenlignbar med silymarin. Histopatologiske undersøkelser demonstrerte også en normalisering av degenererende skader og inflammasjon for høydosen.

Antifertilitetsaktivitet

En mikstur av saponiner isolert fra rotstokk har blitt undersøkt for antifertilitetsegenskaper (Tewari *et al.*, 1973a). 50 fertile albino hunnrotter ble dividert i fem grupper. De første fire gruppene mottok forskjellige doser av miksturen i 15 dager, mens den siste gruppen fikk destillert vann. Dyrene ble sperret inne med hannmus for å påvise fertilitet, og senere observert i 20 dager for avkom.

I det andre eksperimentet ble 60 hunnrotter delt i tre grupper, hvor den første gruppen mottok miksturen av saponiner i tre dager. Alle dyr ble befruktet ved parring, og deretter fikk gruppe 2 og 3 miksturen i henholdsvis tre og syv dager. Etter 10 dager ble dyrene undersøkt. I det første eksperimentet hadde 9/10 dyr avkom i kontrollgruppen (destillert vann). Blandingen av saponiner i dosen 5-500 µg viste derimot en god beskyttende effekt mot graviditet. I det andre eksperimentet hadde 2/10 dyr implantasjoner i gruppen som ble behandlet med miksturen i syv dager. Ingen misdannelser ble observert for avkommene. Miksturen ble funnet å ikke hemme eggløsningen (Tewari *et al.*, 1973a).

Østrogen aktivitet

Diosgenin isolert fra rotstokk har i en studie blitt rapportert å ha østrogen aktivitet. Diosgenin administrert oralt til albino hunnrotter, ble sammenlignet med resultatene til grupper som fikk destillert vann og neoclinestrol. Ved en dose på 200-800 µg /100 g kroppsvekt, produserte diosgenin mindre forandringer i livmorvekten enn neoclinestrol (150 µg). Ved en dose på 1600 µg, var effekten lik som neoclinestrol (Tewari *et al.*, 1973b).

Toksikologiske studier

Ingen studier funnet

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Diosgenin er en av de mest brukte sapogeninene ved fremstilling av steroidhormoner (Sarin *et al.*, 1974). Denne forbindelsen har blitt bekreftet i de kjemiske studiene, spesielt i rotstokken, og *C. speciosus* er derfor en viktig kilde for steroidproduksjonen (Jahfar *et al.*, 2008).

Vijayalakshmi and Sarada (2008) har rapportert et høyt innhold av fenoliske forbindelser i røtter og bark. Undersøkelser av metanolekstrakt fra de samme plantedelene viste en høy antioksidant aktivitet, og studien konkluderer med at planten kan tjene som substituent for syntetiske antioksidanter.

Infeksjon er rapportert å være involvert i nesten 70-80 % av alle sykehusdødsfall, og brannskadde pasienter er en høyrisikogruppe for bakteriell infeksjon. De mest vanlige patogenene som forårsaker infeksjon blant brannskadde pasienter er *Proteus*, *Coliform* arter, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis* og *Streptococcus pyogenes* (Malabadi, 2005).

Studie av Malabadi (2005) indikerte at ekstrakter fra rotstokk har en positiv antibakteriell effekt, der resultatene var sammenlignbare med konvensjonelle antibiotiske kremer SSD. Mye av dette tyder på tilstedeværelse av terpenoider eller flavonoider, som har antifungal, antibakteriell og insekticid aktivitet. Tilstedeværelse av diosgenin kan også ha betydning for den antibakterielle aktiviteten.

C. speciosus har blitt rapportert å ha antihyperglykemisk og hypolipidemisk aktivitet. Rotekekstrakt ble funnet å redusere serum glukosenivå og normalisere biokjemiske parametere, blant annet total kolesterol, HDL-kolesterol, AST, ALT, ALP og ACP i diabetiske rotter. Heksanekstraktet var mest effektivt i forhold til etylacetat- og metanolekstraktet (Daisy *et al.*, 2008).

Ved CCl₄-indusert hepatotoksisitet i mus, har metanolekstrakt av rotstokk vist å reversere hepatiske enzymer. Den hepatobeskyttende effekten ble funnet å være signifikant ved en høyere dose av ekstraktet (100 mg/kg), hvor responsene på parameterne ALT, AST og ALP var sammenlignbare med silymarin (standard) (Bhuyan and Zaman, 2008).

En mikstur av saponiner isolert fra rotstokk har demonstrert antifertilitetsegenskaper. Denne effekten kommer trolig av den sterke abortfremkallende egenskapen. Miksturen hemmet ikke eggøsningen (Tewari *et al.*, 1973a).

C. speciosus tradisjonelle bruk som laksativa har ikke blitt dokumentert i noen studier. Derimot har en studie demonstrert at alkaloider fra rotstokk ikke har noen effekt på feces (Bhattacharya *et al.*, 1973). Flere studier må til før plantens lakserende effekt kan fastsettes. Den antibakterielle effekten kan forklare bruken av planten mot bronkitt, feber og inflammasjon.

Referanser

- Bhattacharya, S. K., Parikh, A. K., Debnath, P. K., Pandey, V. B. & Neogy, N. C. (1973). Pharmacological studies with the alkaloids of *Costus speciosus*. *Journal of Research in Indian Medicine*, **8**, 10-19.
- Bhuyan, B. & Zaman, K. (2008). Evaluation of hepatoprotective activity of rhizomes of *Costus speciosus* (J. Konig) Smith. *Pharmacologyonline*, 119-126.
- Daisy, P., Eliza, J. & Ignacimuthu, S. (2008). Influence of *Costus speciosus* (Koen.) Sm. Rhizome Extracts on Biochemical Parameters in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Journal of Health Science*, **54**, 675-681.
- Gupta, M. M., Lai, R. N. & Shukla, Y. N. (1981b). Studies on *Costus speciosus* roots. Part II. 5alpha - Stigmast-9(11)-en-3beta -ol, a sterol from *Costus speciosus* roots. *Phytochemistry (Elsevier)*, **20**, 2557-2559.
- Gupta, M. M., Lal, R. N. & Shukla, Y. N. (1981a). Studies on *Costus speciosus* roots. Part I. Aliphatic hydroxy ketones and diosgenin from *Costus speciosus* roots. *Phytochemistry (Elsevier)*, **20**, 2553-2555.
- Gupta, M. M., Lal, R. N. & Shukla, Y. N. (1982). Studies on *Costus speciosus* roots. Part III. Aliphatic compounds from *Costus speciosus* roots. *Phytochemistry (Elsevier)*, **21**, 230-231.
- Gupta, M. M., Verma, R. K. & Akhila, A. (1986). Oxo acids and branched fatty acid esters from rhizomes of *Costus speciosus*. *Phytochemistry*, **25**, 1899-1902.
- Jahfar, M., Abdul Rahim, A. K., Jincy, A. & Unnikrishnan, K. P. (2008). Assay of steroidal sapogenin in *Costus speciosus* rhizomes. *Asian Journal of Chemistry*, **20**, 1382-1388.
- Kirtikar, K. R., Basu, B. D. & Blatter, E. (1975). Indian medicinal plants. *Bishen Singh Mahendra Pal Singh*, Dehra Dun, **4**, 2440-2441.
- Mahmood, U., Shukla, Y. N. & Thakur, R. S. (1984). Benzoquinones from *Costus speciosus* seeds. *Phytochemistry (Elsevier)*, **23**, 1725-1727.
- Mahmood, U., Shukla, Y. N. & Thakur, R. S. (1985). *Costus speciosus* seeds: a new source of tocopherol. *Chemistry & Industry (London, United Kingdom)*, 56.
- Malabadi, R. B. (2005). Antibacterial activity in the rhizome extracts of *Costus speciosus* (KOEN.). *Journal of Phytological Research*, **18**, 83-85.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.
- Sarin, Y. K., Bedi, K. L. & Atal, C. K. (1974). *Costus speciosus* rhizome as source of diosgenin. *Current Science*, **43**, 569-570.
- Singh, S. B. & Thakur, R. S. (1982a). Plant saponins. II. Saponins from the seeds of *Costus speciosus*. *Journal of Natural Products*, **45**, 667-671.
- Singh, S. B. & Thakur, R. S. (1982b). Plant saponins. Part 3. Costusoside-I and costusoside-J, two new furostanol saponins from the seeds of *Costus speciosus*. *Phytochemistry (Elsevier)*, **21**, 911-915.
- Singh, S. B. & Thakur, R. S. (1984). Aliphatic esters from *Costus speciosus* seeds. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **46**, 150-151.
- Suri, R. K., Jain, P. P. & Sharma, B. K. (1986). Chemical studies on *Costus speciosus* (Koen.) Sm. seeds. *Indian Forester*, **112**, 135-138.
- Tewari, P. V., Chaturvedi, C. & Pandey, V. B. (1973a). Antifertility activity of *Costus speciosus*. *Indian Journal of Pharmacy*, **35**, 114-115.
- Tewari, P. V., Chaturvedi, C. & Pandey, V. B. (1973b). Estrogenic activity of diosgenin isolated from *Costus speciosus*. *Indian Journal of Pharmacy*, **35**, 35-36.
- Vijayalakshmi, M. A. & Sarada, N. C. (2008). Screening of *Costus speciosus* extracts for antioxidant activity. *Fitoterapia*, **79**, 197-198.

Bildereferanser:

1. <http://en.wikipedia.org/wiki/Costaceae>, 01.05.09

2. <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Jayen466>, 01.05.09
3. <http://picasaweb.google.com/lenmbos/Bali2009#5294756096741067714>, 01.05.09

EMBLICA OFFICINALIS



EMBLICA OFFICINALIS

Latinsk navn: *Embllica officinalis* Gaertn.

Familie: *Euphorbiaceae*

Synonym: *Phyllanthus emblica* L.

Burmesisk navn: Zibyu, Shabyu

Andre navn: Amla, emblic (fra studier).

Litt om treet

Embllica officinalis er et stort løvtre med grønn-grå eller rød bark. Bladene er fjærformet, toradet og lineær avlange. Blomstene er gule, tett sammenbuntet med kvistene, mens fruktene er kuleformede, saftige, gule eller lyserøde ved modning. Treet vokser vilt eller kultivert i tropiske områder i India og Sri Lanka (Chatterjee and Pakrashi, 1994, Kirtikar *et al.*, 1975).

Tradisjonell bruk

Burma:

Planten hevdes å ha antiskorbutisk, diuretisk og laksativ effekt (Nordal, 1963).

India:

Frukten er laksativ, tonisk, antipyretisk, nyttig ved brennende følelser, oppkast, sinne, urinforstyrrelser, tørst, treg mage, inflammasjoner, hemoroider og anemi. Bladene ble brukt mot øyebetennelse og ved begynnende blindhet. Frøene er antipyretisk, nyttig ved astma, bronkitt, leukorré og oppkast (Ayurveda-retningen).

Blomstene er kjølede og laksativ. Frukten er astringerende, tonisk, slimløsende, sårlegende, forbedrer appetitt, nyttig ved sykdommer i hjerte og lever og stopper neseblødning (Yunani-retningen).

Rota, barken og moden frukt virker astringerende. Umoden frukt er kjølede, vanndrivende og lakserende (Chatterjee and Pakrashi, 1994, Kirtikar *et al.*, 1975).

Kambodsja:

Bladene ble brukt i tilberedning av antitermisk lotion og bad, og avkok av røttene ble gitt ved myalgi (muskelsmerter) (Kirtikar *et al.*, 1975).

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Røtter:

60 % vannholdig acetonekstrakt av røttene til *P. emblica* har ført til isolering av en hovedkomponent, proantocyanidin polymer phyllemtannin (Zhang *et al.*, 2004).

Zhang *et al.* (2001a) har isolert tre nye bisabolan-type sesquiterpenoider, phyllaemblisk syre B, phyllaemblisk syre C og phyllamblicin D, sammen med to nye fenoliske glykosider, 2-karboksylmetylphenol 1-O- β -D-glukopyranosid og 2,6-dimetoksy-4-(2-hydroksyetyl)fenol 1-O- β -D-glukopyranosid.

Fra en høyoksidert norbisabolan (phyllaemblisk syre) ble en metylester og tre nye esterglykosider, betegnet som phyllaemblicin A, B og C, isolert fra røttene til *P. emblica* (Zhang *et al.*, 2000).

Kvister:

Fra etylacetatekstrakt av blomstrende kvister, har fire fytokjemiske forbindelser (EO-1, EO-2, EO-3 og EO-4) blitt isolert. Disse ble karakterisert som 2,6-dimetoksy-4-(2-hydroksyetyl)fenol-1-O- β -D-glukopyranosid, slimsyre dimetylester-2-O-gallate, 2'-metyl-(3,5-dihydroksyfenyl-1- β -D-glukopyranosyl)-butan-1'-on og eriodictyol-7-O-glukosid (Sharma *et al.*, 2007).

Frukt:

Gallesyre, metyl gallussyre, corilagin, furosin og geraniin har blitt isolert av etylacetatekstrakt av tørkede frukt (Kumaran and Karunakaran, 2006).

Seks fenoliske forbindelser (L-malik syre 2-O-, slimsyre 2-O-, slimsyre 1,4-lakton 2-O-, 5-O-, 3-O- og 3,5-di-O-gallussyrer), sammen med deres metylestere ble isolert fra fruktjuicen (Zhang *et al.*, 2001b).

Frukten til *E. officinalis* har blitt rapportert å være en rik kilde av vitamin C, kalsium, fosfor og jern (Mitra and Pathak, 2008, Scartezzini *et al.*, 2006, Srivastava and Srivastava, 1964).

Blader:

Skudd og blader av *P. emblica* har vist innhold av to nye flavonoider, kaempferol-3-O- α -L-(6''-metyl)-rhamnopyranosid og kaempferol-3-O- α -L-(6''-etyl)-rhamnopyranosid (Habib Ur *et al.*, 2007).

Et nytt acylert flavonglukosid (apigenin-7-O-(6''-butyryl- β -glukopyranosid) ble isolert fra metanolekstrakt av bladene til *P. emblica*. Gallesyre, metyl gallussyre, 1,2,3,4,6-penta-O-galloylglukose og luteolin-4'-O-neohesperidosid ble også isolert (El-Desouky *et al.*, 2008).

En undersøkelse av blader og grener av *P. emblica* har resultert til isolering av to nye acylerte flavanonglykosider og et nytt fenolglykosid. Disse ble identifisert som (S)-eriodiktyol 7-O-(6''-O-trans-p-coumaroyl)- β -D-glukopyranosid, (S)-eriodiktyol 7-O-(6''-O-galloyl)- β -glukopyranosid og 2-(2-metylbutyryl)floroglukinol 1-O-(6''-O- β -D-apiofuranosyl)- β -D-glukopyranosid. 22 andre kjente forbindelser, blant annet geraniin, kaempferol og quercetin ble også isolert (Zhang *et al.*, 2002).

Biologiske studier

Antitussiv aktivitet

Antitussiv aktivitet av fruktekstrakt av *E. officinalis* har blitt studert av Nosal'ova *et al.* (2003). Frukt ble tørket, knust og pulverisert og sivet inn i etanol (99.96 %) i 15 dager. Ekstraktet ble deretter samlet, filtret, tørket og fryst ned. Sluttekstraktet hadde en god vannløselighet. Ekstraktet ble testet på bevisste katter ved mekanisk stimulering av laryngalfaryngal og trakeobronkial mucosaområde i luftveiene. Forandringer i lateral trakeal trykk ble overvåket og registrert.

Ved en dose på 50 mg/kg kroppsvekt, var den hostedempende effekten ikke entydig. Dosen på 200 mg/kg var mer effektiv, spesielt på å redusere antallet hosteforsøk og frekvensen av hoste. Den hostedempende effekten av *E. officinalis* ble funnet å være doseavhengig. Effekten var mindre enn kodein, men bedre enn dropripizin ved dosen 200 mg/kg.

Antifibrotisk aktivitet

En 50 % hydroalkoholekstrakt av *E. officinalis* frukt har blitt undersøkt for antifibrotisk aktivitet, ved bruk av karbon tetraklorid (CCl₄) og tioacetamid (TAA) -indusert leverfibrose i Wistar hannrotter. Serum parameterne aspartat aminotransaminase (AST), alanin aminotransferase (ALT), alkalisk fosfatase (ALP) og bilirubin ble bestemt. I tillegg ble leverparameterne glutathion (GSH), lipidperoksidering (LPO), hydroksypurin og aktivitetene til katalase, glutathion peroksidase (GPx), Na⁺, K⁺-ATPase og cytokrom P450 målt. Etter behandling med ekstraktet på 100 mg/kg, p.o., ble det sett en nedgang av nivåene til AST, ALP og bilirubin som var 2-3 ganger mindre enn i CCl₄ og TAA gruppen. Leverparameterne ble også redusert 2-3 ganger i forhold til de toksiske gruppene (Tasduq *et al.*, 2005).

Gastroprotektiv og antiulcer aktivitet

En studie har undersøkt gastroprotektiv aktivitet av *E. officinalis* ved bruk av forskjellige eksperimentelle rottemodeller. Etanolekstrakt av frukt ble testet for antisekretorisk og antiulcer aktivitet i pylorus ombundet Shay rotter, og gastrisk mucosaskade induert av indometacin. Cytoprotektive studier ble utført ved gastriske lesjoner induert av nekrose agenter (80 % etanol, 0.2 M NaOH og 25 % NaCl) og hypotermisk tvangsindusert magesår. Behandling med etanolekstrakt (250 og 500 mg/kg) hemmet signifikant utviklingen av gastriske lesjoner i alle testmodellene. Det førte til en signifikant reduksjon av pylorus ombinding av rotter, som resulterte til nedgang av basal gastrisk sekretorisk volum,

syreinnhold og sår dannelse. Ekstraktet reduserte intensiteten av gastrisk mucosaskade induisert av indometacin, beskyttet mot etanol-indusert forringelse av mageslimhinne og mot reduksjon av ikke-protein sulfhydryl konsentrasjonen. Histopatologisk undersøkelse viste også forebyggende effekter ved en forbehandling med etanolekstraktet (Al-Rehaily *et al.*, 2002).

Tannoidene emblicanin A og B isolert fra metanolekstrakt av *E. officinalis*, har blitt undersøkt for dets anti-sår dannende potensial. Forksjellige magesårmodeller i rotter induisert av aspirin, etanol, stress på grunn av kulde og pylorus ombinding ble studert. Helbredende effekt i kronisk magesår, induisert av eddiksyre i rotter ble også studert.

Metanolekstraktet viste signifikant magesårbeskyttende effekt av dosene 20-50 mg/kg, da det ble gitt to ganger daglig i fem dager i alle de aktuelle modellene. Effekten var doseavhengig. Ekstraktet hadde antioksidant effekt i stressede dyr, reduserte syre og pepsinsekresjonen og økte samtidig mucosasekresjonen (Sairam *et al.*, 2002).

Antipyretisk og analgetisk aktivitet

Etanol og vannekstrakt av *E. officinalis* frukt har blitt evaluert for mulig antipyretisk og analgetisk aktivitet i flere eksperimentelle modeller. Swiss albino mus og Wistar Albino rotter ble brukt under eksperimentet. Modellene som ble anvendt var gjær-indusert hypertermi i rotter, eddiksyre-indusert vridning i mus og hale-immersjonstest i mus (halen dryppes i varmt vann, og man måler tiden det tar før halen trekkes tilbake).

Oral dose (500 mg/kg) av både etanol og vannekstrakt gav en signifikant lavere rektal temperatur hos hypertermiske rotter. Effekten var sammenlignbar med aspirin (400 mg/kg). Intraperitoneal administrasjon med dosen 500 mg/kg, hemmet vridningsresponsene induisert av eddiksyre. Prosent hemming var 41,8 % for etanolekstrakt og 33 % for vannekstrakt. Begge ekstraktene viste ingen signifikant økning i reaksjonstid i hale-immersjonstesten, sammenlignet med standard legemiddel pentazocine (5mg/kg, i.p.) (Perianayagam James *et al.*, 2004).

Strålebeskyttende aktivitet

Stråleeksponering kan indusere skadelige effekter som fører til celledød, og gi økt risiko for kreft. Mange strategier har blitt utført for å minimisere den dødelige konsekvensen av stråler (Bhattacharya *et al.*, 2006). Blant annet har Bhattacharya *et al.* (2006) utforsket strålebeskyttende egenskap av *E. officinalis*. Etanolekstrakt av frukt ble studert ved bruk av rottelever mitokondrie og pBR 322 plasmid DNA. Den beskyttende kapasiteten mot γ -stråle-indusert peroksidering ble studert ved å analysere thiobarbitursyre reaktive substanser (TBARS), lipid hydroperoksid (LOOH) og konjugert dien-dannelse (CD).

Ekstraktet viste effektiv forebyggende effekt på lipidperoksideringen, ved å nedsette TBARS, LOOH og CD dannelse. Ekstraktet indikerte signifikant antioksidant effekt, og beskyttet også mitokondrial SOD og DNA brudd på en konsentrasjonsavhengig måte.

Singh *et al.* (2006) har også demonstrert en beskyttende effekt av *E. officinalis* frukt mot gammastråling i mus. En forbehandling med 100 mg/kg ekstrakt administrert på Swiss albino mus i syv dager, etterfulgt av stråling, viste seg å redusere symptomer på sykdommer og mortalitet. En signifikant økning i serum syrefosfatase og alkaline fosfatase ble sett, mens nivået av glutation (GSH) ble gjenopprettet etter behandling. Forhøyet nivå av lipidperoksidering (Lpx, måles ved TBARS) ble også redusert signifikant.

Kolesterolsenkende og lipidsenkende effekt

Flere studier har vist kolesterolsenkende og hypolipidemisk effekt av *E. officinalis* (Anila and Vijayalakshmi, 2000, Jacob *et al.*, 1988, Kim *et al.*, 2005, Mathur *et al.*, 1996, Mishra *et al.*, 1981, Thakur, 1985, Yokozawa *et al.*, 2007). Blant annet har Kim *et al.* (2005) undersøkt effekten av fruktjuice på antioksidant egenskap og kolesterolnivå, ved bruk av Cu²⁺-indusert oksidert human LDL og kolesterol-førede rotter.

Både juice-ekstrakt og etylacetatekstrakt hemmet signifikant tiobarbituratsyre reaktive substanser (TBARS), i Cu²⁺-indusert LDL oksidering. Effekten ble observert å være sterkere enn probucol. Juice-ekstraktet på 20 og 40 mg/kg kroppsvekt gitt oralt, reduserte det totale kolesterolnivået med henholdsvis 34 og 49 %, og 46 % for etylacetatekstraktet (20 mg/kg). Begge ekstraktene reduserte også LDL-kolesterolnivåene på en doseavhengig måte. EtOAc ekstraktet viste seg å være mest potent.

En studie fra 1988 har studert effekten av *E. officinalis* på serum kolesterolnivåer hos menn i aldersgruppen 35-55 år. Både normale menn (15 pers.) og menn med hyperkolesterolemi (20 pers.), fikk 50 g fersk frukt i 28 dager. *E. officinalis* indikerte en signifikant reduksjon i total serum kolesterol og LDL + VLDL hos begge gruppene. I den normale gruppen var reduksjonen av total kolesterol og LDL + VLDL 17.5 og 21.4 % for aldersgruppen 35-45, og 12.1 % og 15.2 % for aldersgruppen 45-55. Reduksjonen var tilsvarende 13.8 og 16.2 %, og 15 og 17.3 % for gruppen med hyperkolesterolemi (Jacob *et al.*, 1988).

I en annen studie ble lipidsenkende og antiaterosklerotisk effekt av *E. officinalis* fersk fruktjuice evaluert i kolesterol-førede kaniner. Gruppe 1 ble behandlet som kontroll, Gruppe 2 fikk aterogenisk (atherogenic) diett + kolesterol (400 mg/kg kroppsvekt), Gruppe 3 fikk kontroldiett + *E. officinalis* fersk juice, mens Gruppe 4 fikk aterogenisk diett + kolesterol (400 mg/kg kroppsvekt) + *E. officinalis* i 120 dager. Aterogenisk diett bestod av hvetemel og melkepulver, tørket eggeplomme, hydrert fett, smør, tørket gjær, salt, sukrose og vitaminer. Fra resultatene ble det sett en signifikant økning i serum lipidparametere i respons av aterogenisk diett og kolesterol. Ved tilførsel av *E. officinalis* fersk juice, ble serum kolesterol redusert med 81.6 %. Serum LDL, TG og fosfolipider ble redusert med henholdsvis 89.8 %, 66 % og 76.8 %. En forminsking i størrelsen av aterosklerotisk plakk også funnet etter juiceinntak, og dyrene utskillet også mer kolesterol og fosfolipider (Mathur *et al.*, 1996)

Leverbeskyttende effekt

Pramyothin *et al.* (2006) har undersøkt den beskyttende effekten av 50 % etanolekstrakt av *P. emblica* på etanol-indusert leverskade hos rotter. I primær kultur av rottehepatocytter ble det sett økt celleviabilitet, ved at etanolekstraktet (0.5 og 1 mg/ml) økte % MTT [3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazolium bromid] og reduserte frigjøringen av alanin transaminase (ALT). Rotter behandlet med etanol viste signifikant leverskade, med forhøyede serum nivåer av aspartat transaminase (AST), ALT, serum triglyserid (STG), TNF alfa og IL-1 beta, sammen med fettsyreforandringer og degenereringer i leveren. En forbehandling med etanolekstrakt (25, 50 og 75 mg/kg) eller silymarin (referanse, 5 mg/kg) før etanol, senket de forhøyede nivåene av AST, ALT og IL-1 beta. Histopatologiske studier støttet den biokjemiske analysen.

I en annen studie ble 50 % alkoholekstrakt av frukt og isolert quercetin undersøkt for leverbeskyttende effekt mot CML- (country made liquor) og Paracetamol-indusert hepatotoksisitet. Eksperimentet med CML ble utført på albino rotter, fordelt i flere grupper. Gruppene fikk enten CML (Apsara, 28.5 % v/v) 3 ml/100g/dag og maisolje (1 ml/100 g/dag), 50 % alkoholekstrakt av *P. emblica* med CML og maisolje eller quercetin (15 mg/100 g) med CML og maisolje peroralt i 21 dager. Ved Paracetamol-indusert toksisitet, ble en dose på 500 mg/kg administrert p.o. til alle mus. Etter 28 timer ble rottene behandlet med enten alkoholekstraktet (75 mg/ 100 mg og 100 mg/100 g) eller quercetin (10 mg/100 g). En signifikant økning av SGPT, SAP, serum og vevskolesterol, triglyserider og total lipidnivå ble observert i gruppen behandlet med CML og maisolje. Gruppen som mottok *P. emblica* (100 mg/ 100 g) med CML, viste derimot en signifikant nedgang i SAP nivåer, serum kolesterolnivåer og totale lipider. Quercetin reduserte også nivåene av alle de forhøyede parameterne, men bare SAP og vevstriglyserider ble signifikant redusert. Både alkoholekstraktet, quercetin og Liv-52 (positiv kontroll) reduserte signifikant forhøyede nivåer av SGPT ved paracetamol-indusert hepatotoksisitet (Gulati *et al.*, 1995).

E. officinalis har vist effekt på CCl₄-indusert levertoksisitet og DNA syntese (Sultana *et al.*, 2005). En forbehandling med ekstrakt (100 og 200 mg/kg) reduserte signifikant nivåene av serum glutamat oxaloacetat transaminase (SGOT), serum glutamat pyruvat transaminase (SGPT), laktat dehydrogenase (LDH), glutation-S-transferase, LPO og DNA syntese.

Vannholdig ekstrakt av *E. officinalis* har også blitt rapportert å ha effekt på oktratoksin-indusert toksisitet på DNA, RNA og protein innhold i lever og nyre hos mus. Studien demonstrerte signifikant forbedring i parameterne, sammenlignet med den toksiske gruppen alene (Verma and Chakraborty, 2008a).

Antibakteriell effekt

Antibakteriell effekt av *E. officinalis* mot *Klebsiella pneumoniae* ATCC 43816, har blitt studert både *in vitro* og *in vivo*. Eksperimentelle mus med luftveisinfeksjoner induert av *Klebsiella pneumoniae*, fikk enten en korttids- (15 dager) eller langtidsbehandling (30 dager) med 0.5 ml av 5 % (vekt/volum) *E. officinalis* pulversuspensjon. Bakteriell kolonisering,

makrofag aktivitet, malondialdehyd (MDA) og nitritt produksjon i bronkoalveole-utskyllingsvæske (BALF) ble undersøkt. Nivået av tumor nekrose faktor- α (TNF- α) i serum ble også målt.

Resultatene indikerte en nedgang i veksten av *K. pneumoniae*, da næringsbuljongen ble tilsatt pulversuspensjonen. Buljongen ble steril etter 8 timer. På etablert akutt pneumoni, ble det observert signifikant redusert bakteriemengde og MDA nivå i langtidsbehandlingen. En økning i fagocyt aktivitet og nitritt nivåer ble også sett (Saini *et al.*, 2008).

Immunmodulerende effekt

Immunmodulerende egenskaper av *E. officinalis* ble evaluert i adjuvans-indusert artrittisk rottemodell. Dyrene ble injisert med 300 μ l av Complete Freund's Adjuvant (CFA) i høyre pote for å indusere inflammasjon. Den antiinflammatoriske responsen ble bestemt ved lymfocyt proliferasjonsaktivitet og histopatologisk undersøkelse.

Rotter som mottok *E. officinalis* viste gradvis mindre ødem og inflammasjon. En signifikant undertrykking i lymfocytproliferasjon ble observert etter 5, 10 og 15 dagers behandling. Histopatologisk undersøkelse indikerte mindre erosjoner i brusk, beindestruksjon og mild synovial hyperplasi. De forhøyede NO nivåene av CFA ble også signifikant lavere (Ganju *et al.*, 2003).

Immunmodulerende effekt av fruktekstrakt ble også demonstrert på lymfocyt cytotoxisitet og apoptose, ved bruk av krom (VI) som immunosuppresiv agent. *E. officinalis* ekstrakt resulterte til forsterket cyto-beskyttelse, redusert apoptose og DNA fragmentering, som kunne være relatert til nedsatt produksjon av frie radikaler. Ekstraktet lettet også de immunosuppressive effektene til krom på lymfocyt proliferasjonen og gjenopprettet interleukin produksjonen (IL-2 og γ -IFN) betydelig (Sai Ram *et al.*, 2002).

Induksjon av apoptose

Ekstrakter av *E. officinalis* frukt har vist å kunne indusere programmert celledød av human primær osteoklaster. Osteoklaster er primære beinresorberende celler, som kan spille en avgjørende rolle ved beintap i reumatoid artritt. Ekstraktet hemmet ikke prosessen til beindannelsen. Resultatene ble bekreftet ved immunocytokjemisk analyse av FAS reseptor, et velkjent apoptose relatert protein, som ble økt (Penolazzi *et al.*, 2008).

Induksjon av apoptose har også blitt undersøkt i mus og humane carcinoma cellelinjer. Behandling med polyfenolisk fraksjon av *E. officinalis*, hadde induserende effekt på apoptose i DLA og CeHa cellelinjer. Apoptose ble indikert ved danningen av morfologiske forandringer og intermukleosomal DNA fragmenter, ved sammenligning med kontrollen (Rajeshkumar *et al.*, 2003).

Antiproliferativ aktivitet

Den antiproliferative effekten av 18 hovedforbindelser (4 norsesquiterpenoider og 14 fenoliske forbindelser) og en hovedkonstituent (proantocyanidin polymer) isolert fra *P. emblica*, ble undersøkt mot MK-1 (human gastrisk adenocarcinoma), HeLa (human uterin carcinoma) og B16F10 (murine melanoma) celler ved bruk av 3-(4,5-di-metyltiazol-2-yl)-2,5-difenyl tetrazolium bromid (MTT) forsøk. Deres 50 % veksthemningsverdier (GI₅₀ µg/ml) ble registrert.

Blant norsequiterpenoidene hadde phyllaemblicin B og C, isolert fra røttene, signifikant hemmende effekt på alle tumorcellelinjer. De fenoliske forbindelsene viste også hemmende aktivitet, men aktiviteten var sterkest mot B16F10 celler enn mot HeLa og MK-1. L-Malik syre 2-O-gallussyre, slimsyre 2-O-gallussyre, 1-O-galloyl-β-D-glukose, corilagin og chebulag syre fra fruktjuicen viste høyt cytotoxiskitet (Zhang *et al.*, 2004).

Antitumor aktivitet

En studie har evaluert antitumor aktivitet i *in vitro* og *in vivo* modeller. Effekten av vannekstrakt av fersk frukt, ble undersøkt på veksten av L-929 celler i vevskultur.

Bestemmelse av tumorhemmende aktivitet av *E. officinalis* og chyavanaprash (et herbal legemiddel hvor *E. officinalis* er hovedbestanddelen), ble utført *in vivo* på Swiss albino hannmus ved å injisere Ehrlich ascites celler (EAC) eller Daltons lymphoma ascites (DLA) celler. Aktiviteten ble også bestemt i fast tumor, indusert i mus ved injisering av DLA celler (10⁶ celler per dyr). Effekten på cellyklusdeling ble bestemt ved bruk av en kolorimetrisk undersøkelse av rekombinant human cdc 25 A tyrosin fosfatase.

Studien indikerte at *E. officinalis* ekstrakt kunne hemme veksten av L929 celler signifikant. IC₅₀ verdien var 16.5 µg/ml. Både ekstrakt og chyavanaprash reduserte ascites og faste (solid) tumorer i mus indusert av DLA celler. Dyrene som ble behandlet med 1.25 g/kg kroppsvekt ekstrakt økte levetiden av tumorbærende dyr med 20 %, mens dyrene behandlet med chyavanaprash økte med 60.9 %. Både ekstraktet og chyavanaprash viste ingen effekt på tumorer indusert av EAC celler. Ekstraktet ble også funnet å hemme cellyklisk regulerende enzymer, cdc fosfatase og cdc 2 kinase, doseavhengig (Jose *et al.*, 2001).

I en annen studie blant flere planter, ble ekstrakter av *E. officinalis* funnet å ha mest hemmende effekt på *in vitro* celleproliferasjon. En videre studie på bioaktive forbindelser ved bruk av GC/MS analyse, førte til isolering av pyrogallol. Pyrogallol ble testet på humane tumorcellelinjer, og det viste seg at molekylet var en aktiv hemmer på tumor cellevekst av K562, Jurkat, Raji og HEL cellelinjer (Khan *et al.*, 2002).

Profylaktisk behandling med *E. officinalis* metanol fruktekstrakt, har vist å undertrykke karcinogen-indusert respons i rottelever. I studien ble tumor indusert med dietylnitrosamin (DEN) etterfulgt av 2-acetylaminoflourin (2-AFF) i dietten. Behandling med ekstraktet på 100 og 200 mg/kg kroppsvekt, demonstrerte signifikant hemmende effekt på tilstedeværelse av γ-GT foci, patologiske manifestasjoner og tumor dannelse (Sultana *et al.*, 2008).

Effekt på hukommelse

I mange Ayurvediske tekster, har *E. officinalis* blitt nevnt å fremme intelligens, hukommelse, lang levetid og styrker sansene. Vasudevan and Parle (2007) har derfor tatt sikte på å studere effekten av Anwala churna (*E. officinalis*), et Ayurvedisk preparat, på hukommelsen hos rotter.

Wistar hannrotter fikk administrert oralt Anwala churna (50, 100 og 200 mg/kg) i 15 dager i unge og gamle rotter. Rottene ble deretter testet i eksteroseptive hukommelsesmodeller ved bruk av labyrintene "elevated plus-maze" og "Hebb-Williams maze". Hukommelsestap ble induisert i separate grupper (interoseptive modeller) med unge rotter, ved tilføring av skopolamin (0.4 mg/kg, i.p.) eller diazepam (1 mg/kg, i.p.).

De unge og gamle dyrene behandlet med Anwala churna, indikerte en signifikant forbedring i hukommelse. TL (transfer latency, tiden dyret bruker for å bevege seg fra et rom til et annet) i plus-maze og TCR (tiden dyret bruker på å nå belønningsrommet) i Hebb-Williams maze, var begge reduserte. Anwala churna administrert i 15 dager reverserte også hukommelsestap induisert av både skopolamin og diazepam.

Effekt på diabetisk katarakt

Diabetes mellitus er en heterogen metabolsk sykdom, som er karakterisert ved høye nivåer av blodglukose. Langvarig eksponering til ukontrollert kronisk hyperglykemi i diabetes kan føre til forskjellige komplikasjoner i øyet, inkludert katarakt og retinopati. Flere studier har antydnet at en hemming av aldose reduktase (AR, et nøkkelenzym i polyol banen knyttet til hyperglykemi) kan være effektiv i forhindring av slike diabetiske komplikasjoner (Suryanarayana *et al.*, 2007).

Fra en tidligere studie har vannholdig ekstrakt av *E. officinalis* blitt rapportert å hemme AR, hvor de hydrolyserbare tannoidene var ansvarlig for effekten. Tannoidene hindret også sukker-katarakt i et linseorgan kultursystem (Suryanarayana *et al.*, 2004). I en videre studie har Suryanarayana *et al.* (2007) evaluert effekten av hele *Emblica* frøggjemme og tannoid blanding, mot forebygging av begynnende og utviklende katarakt i streptozotocin (STZ)-indusert diabetisk rottemodell.

Studien demonstrerte at *E. officinalis* og dets tannoider kunne forsinke utviklingen av diabetisk katarakt i rotter. Det ble observert en redusert dannelse av sorbitol, som antakelig var relatert til AR hemmingen. Behandlingen hadde ingen effekt på hyperglykemi, da ingen forandringer på blodglukose eller insulin ble sett. *E. officinalis* og dets tannoider hemmet også oksidativ stress, siden det ble sett en reversering av forandringer med hensyn til lipidperoksidering, protein karbonyl innhold og aktivitetene til antioksidantenzymene SOD, GPx og GST.

Antioksidant aktivitet

Flere studier på antioksidant aktivitet har blitt gjort. I en studie ble seks fenoliske forbindelser av frukten til *P. emblica* isolert og bestemt for antioksidant aktivitet. Sephadex LH-20 kromatografi og omvendt-fase HPLC ble anvendt til isoleringen, mens strukturene til forbindelsene ble identifisert ved bruk av UV spektrofotometri, MS og NMR spektroskopi.

Den antioksidante aktiviteten ble bestemt ved hemmende kapasitet på lipidperoksidering av rottemikrosom, og 2,2-difenyl-1-picrylhydrazil (DPPH) radikal scavenging aktivitet. DPPH er et stabilt nitrogen-sentrert fritt radikal, som forandrer farge fra fiolett til gul når det blir redusert enten ved hydrogen- eller elektrondonering. Substanser som gir en slik reaksjon betraktes som en antioksidant og radikal scavenger (Liu *et al.*, 2008).

Studien viste signifikant hemmende effekt på lipidperoksidering av alle forbindelsene, der geraniin (IC₅₀ 5.7 µM) hadde høyest hemmende kapasitet etterfulgt av iscorilagin (IC₅₀ 68.4 µM). Kaempferol 3-β-D-glukopyranosid hadde minst aktivitet (IC₅₀ 202.1 µM). Scavenging aktivitet var økende i rekkefølgen: vitamin E (positiv kontroll) < kaempferol 3-β-D-glukopyranosid < quercetin 3-β-D-glukopyranosid < BHA (positiv kontroll) < kaempferol < quercetin < isocorilagin < geraniin (Liu *et al.*, 2008).

En taiwansk forskningsgruppe har rapportert antioksidant aktivitet av *E. officinalis*, da ekstraktet ble testet for singlet oksygen scavenging, jern-reduksjon, jern-chelatering og protein thiol beskyttende effekt. Dataene fra studien tyder på at det antioksidante potensialet var proporsjonal med polyfenol innholdet, som også ble bestemt (Chen *et al.*, 2008).

En kinesisk forskningsgruppe har analysert flyktige oljer av *P. emblica* frukt og evaluert det for antioksidant aktivitet, ved bruk av metodene DPPH og linolsyre peroksidering. EC₅₀-verdien for scavenging DPPH radikaler var 11.2 ± 1.6 µg/mL, som var høyere enn for BHA og α-tokoferol. Oljen viste også sterkere hemmende aktivitet enn α-tokoferol i linolsyre systemet (Liu *et al.*, 2007)

Etylacetatfraksjonen av tørkede frukt har vist sterk nitrogenoksid (NO) scavenging aktivitet, i forhold til heksan- og vannfraksjonen. Fem forbindelser, gallesyre, metyl gallussyre, corilagin, furosin og geraniin ble isolert fra det aktive ekstraktet ved kolonnekromatografi og Sephadex L-20. Forbindelsene ble observert å ha signifikant NO scavenging aktivitet, hvor effekten til slutt ble bestemt å være i rekkefølgen: geraniin > corilagin > furosin > gallesyre > metyl gallussyre (Kumaran and Karunakaran, 2006).

Tidligere studier har rapportert antioksidant aktivitet av vitamin C (Scartezzini *et al.*, 2006) og tannoider fra frukten (Bhattacharya *et al.*, 1999).

Flere studier har demonstrert effekt mot oksidativ stress og lipidperoksidering i dyremodell. Blant annet har *E. officinalis* vannekstrakt vist forbedrende effekt på oktratoksin-indusert lipidperoksidering i testiklene hos mus. Oralt administrert oktratoksin førte til en signifikant økning i lipidperoksidering, mens aktivitetene til antioksidantenzymene katalase (CAT), superoksid dismutase (SOD), glutation peroksidase (GPX), glutation reduktase (GRX) og glutation transferase (GST) ble nedsatt i forhold til kontrollgruppen. Glutation (GSH) og total askorbinsyre (TAA) ble også redusert. Ved behandling med vannekstraktet ble det observert en signifikant reduksjon i lipidperoksidering, og en signifikant økning i enzymaktivitetene sammen med GSH og TAA (Verma and Chakraborty, 2008b).

Anilakumar *et al.* (2007) har rapportert reduksjon av heksaklorosykloheksan (HCH)-indusert oksidativ stress og cytotoxiskitet i rottelever. *E. officinalis* pulver 10 % har vist å redusere HCH-indusert økning i lipidperoksidering signifikant, og normalisert aktiviteten til katalase (CAT), hepatisk glukose-6-fosfat dehydrogenase (G-6-PDH), superoksid dismutase (SOD) og γ -glutamyltranspeptidase (GGT).

I en annen studie ble fruktekstrakt rapportert å hindre dyslipidemi og oksidativ stress i aldringsprosessen hos rotter. Ekstraktet nedsatte lipidnivåene (kolesterol og TAG), økte PPAR α (regulerer gentranskripsjonen som er involvert i lipid og kolesterol metabolisme), hemmet TBARS og reduserte NO syntase (iNOS) og cyclo-oxygenase (COX-2). Dette kom som et resultat av en hemming av NF-KB aktivering i eldre rotter (Yokozawa *et al.*, 2007).

Fruktekstrakt har også blitt funnet å hemme thioacetamid-indusert oksidativ stress og hyperproliferasjon i rottelever. Forbehandling med fruktekstrakt i syv dager før thioacetamid forgiftning, hemmet frigjøringen av glutamat oxaloacetat transaminase (SGOT), glutamat pyruvat transaminase (SGPT) og γ -glutamyl transpeptidase (GGT) i serum, sammenlignet med kontrollverdiene. Det gjenopprettet glutation (GSH) og glutation peroksidase (GPx), reduserte MDA dannelse og undertrykket aktivitetene til glutation-S-transferase (GST), glutation reduktase (GRx) og glukose 6-fosfat dehydrogenase (G6PD). I tillegg hemmet det hastigheten av DNA syntese (Sultana *et al.*, 2004).

Toksikologiske studier

Antony *et al.* (2007) har testet AMLAMAXTM (et rensert, standardisert ekstrakt av *E. officinalis* frukt) for toksisitet i mus og rotter. Ekstraktet viste ingen akutt toksisitet i mus, selv opptil dosen 10 g/kg gitt oralt. Ingen subakutt toksisitet ble heller funnet for dosen opptil 2 g/kg, gitt i tre måneder. Hematologiske og biokjemiske parametere av eksperimentelle dyr var i normalområder og samsvarte med kontrollgruppene. Ekstraktet forsterket total røde blodlegemer (RBC), hvite blodlegemer (WBC), lymfocytter og hemoglobin innen moderat område. Normale nivåer av SGOT, SGPT og ALP, indikerte heller ikke toksisitet på lever. Langvarig behandling med fruktjuice (120 dager) har heller ikke vist noen bivirkninger (Mathur *et al.*, 1996).

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Flest studier på antioksidant aktivitet har blitt gjort. Studier har blant annet demonstrert antioksidant aktivitet av isolerte fenoliske forbindelser, flyktige oljer og vitamin C (Bhattacharya *et al.*, 1999, Chen *et al.*, 2008, Kumaran and Karunakaran, 2006, Liu *et al.*, 2007, Liu *et al.*, 2008, Scartezzini *et al.*, 2006). Effekten har også blitt bekreftet på oktratoksin-indusert lipidperoksidering i mus (Verma and Chakraborty, 2008b), oksidativ stress i aldringsprosessen hos rotter (Yokozawa *et al.*, 2007), heksaklorosykloheksan (HCH)-indusert oksidativ stress (Anilakumar *et al.*, 2007) og thioacetamid-indusert oksidativ stress i

rottelever (Sultana *et al.*, 2004). Den sterke antioksidant virkningen har ført til flere rapporterte egenskaper.

Alkoholekstrakt av frukt har vist doseavhengig antitussiv effekt hos katter. Effekten var mindre enn legemidlet kodein, men viste seg å være bedre enn dropropizin (antitussiv middel). Den antitussive aktiviteten kan være knyttet til de farmakologiske egenskapene (antioksidant og antibakteriell effekt) som er rapportert, men også på grunn av ekstraktets effekt på mucussekresjonen i luftveiene (Nosal'ova *et al.*, 2003).

50 % alkoholekstrakt av *E. officinalis* frukt har demonstrert reversibel effekt på leverfibrose, induert av CCl₄ og TAA. Behandling med ekstraktet på 100 mg/kg, p.o., indikerte en nedgang av nivåene til AST, ALP og bilirubin sammen med leverparameterne. Resultatene tyder på at effekten kommer av antioksidant aktivitet (Tasduq *et al.*, 2005).

En studie har indikert signifikant hemming av basal syresekresjon og sårdannelse induert av pylorus ombinding, indometacin, skadelige kjemikalier og ved hypotermisk tvangsindusert magesår i rotter. Redusert syresekresjon, antioksidant effekt og innholdet av tanniner kan ha betydning for den sårhelende prosessen (Al-Rehaily *et al.*, 2002).

Sairam *et al.* (2002) har også rapportert beskyttende effekt av *E. officinalis* mot magesår i rotter, induert av aspirin, etanol, kulde-stress og pylorus ombinding. Effekten kommer trolig av både offensive (reduere syrer og pepsin) og defensive (øke slimsekresjon, cellulær mucosa og levetiden til mucosa celler) mucosa faktorer, forbundet med antioksidant effekt der mucosa LPO, SOD og CAT nivåer ble forandret. Dets adaptogen og antimikrobiell effekt kan også være viktig for den magesårbeskyttende effekten.

Både etanol og vannekstrakt av frukt (500 mg/kg) har indikert antipyretisk effekt ved gjær-indusert hypertermi i rotter. Effekten ble sett å være sammenlignbar med aspirin (400 mg/kg). Begge ekstraktene viste også analgetisk effekt ved å hemme eddiksyre-indusert vridningsrespons. Ingen effekt ble sett på hale immersjonstesten. Perianayagam James *et al.* (2004) antyder at alkaloider, tanniner, fenoliske forbindelser, karbohydrater og aminosyrer fra foreløpige fytokjemiske screeninger kan være delvis ansvarlig for effektene.

To studier har bekreftet strålebeskyttende aktivitet mot γ -stråling (Bhattacharya *et al.*, 2006, Singh *et al.*, 2006). I begge studiene ble etanolekstrakt rapportert å redusere lipidperoksidering. Studien til Bhattacharya *et al.* (2006) har også vist at ekstraktet beskyttet mitokondriell SOD og DNA brudd, konsentrasjonsavhengig. Studien til Singh *et al.* (2006) har vist færre symptomer på sykdommer og økt overlevelse hos utsatte mus. Ut fra studiene var både høy innhold av fenoliske forbindelser og antioksidant aktivitet viktig for den strålebeskyttende egenskapen.

Kolesterolsenkende og hypolipidemisk effekt av *E. officinalis* har blitt rapportert i flere studier (Anila and Vijayalakshmi, 2000, Jacob *et al.*, 1988, Kim *et al.*, 2005, Mathur *et al.*, 1996, Mishra *et al.*, 1981, Thakur, 1985). Blant annet har fruktekstrakt vist å redusere serum

kolesterol i kolesterolforede rotter (Kim *et al.*, 2005) og kolesterol-forede kaniner (Mathur *et al.*, 1996). Studiene indikerte også forebyggende effekt på aterosklerose, som kan skyldes hemmende aktivitet på lipidperoksidering (inkludert LDL-oksidering) forårsaket av plantens antioksidante effekt (Kim *et al.*, 2005, Mathur *et al.*, 1996).

Kolesterolsenkende effekt ble også utført i et klinisk forsøk i 1988, der både normale menn og menn med hyperkolesterolemi i aldersgruppen 35-55 år ble undersøkt. Begge gruppene opplevde en nedgang i serum kolesterolnivåer etter 28 dagers behandling med 50 g fersk frukt. Forholdene ble reversibelt etter to uker ved avsluttet inntak. Forskningsgruppen antyder at mekanismen er knyttet til det høye nivået av askorbinsyre, som øker kolesterol omdannelse til dets nedbrytningsprodukt, gallsyre, gjennom stimulering av enzymet 7 α -hydroksylase (Jacob *et al.*, 1988).

Både i og utenfor sykehus har *Klebsiella pneumoniae* stor betydning ved infeksjoner, som ved pneumonia. I en studie har langtidsbehandling (30 dager) av *E. officinalis* vist å ha beskyttende effekt mot denne typen bakteriell kolonisering, på lungene hos mus. En signifikant nedgang av MDA, og en økning av fagocyt aktivitet og NO-produksjon ble sett. Både aktivering av makrofager ved tannin og produksjonen av nitrogenoksid (NO har blitt antydnet å spille en avgjørende rolle i antibakteriell forsvar mot *K. pneumoniae*) samt antioksidant effekt, kan ha bidratt til beskyttelse mot *K. pneumoniae* mediert pneumonia (Saini *et al.*, 2008).

Leverbeskyttende effekt har blitt rapportert ved etanol-indusert leverskade hos rotter (Pramyothin *et al.*, 2006), CML (country made liquor) og Paracetamol-indusert hepatotoksisitet (Gulati *et al.*, 1995), CCl₄-indusert levertoksisitet (Sultana *et al.*, 2005) og oktratoksin-indusert toksisitet (Verma and Chakraborty, 2008a). Flere av studiene mente at antioksidant effekt mot lipidperoksidering og dannelse av ROS, var den bakliggende årsaken (Pramyothin *et al.*, 2006, Sultana *et al.*, 2005, Verma and Chakraborty, 2008b). Ved CML og Paracetamol-indusert hepatotoksisitet, ble quercetin funnet å være den aktive bestanddelen. Mulig mekanisme for quercetin var å nedsette glutathion uttømming, og ved å hemme stimulering av cytokrom P450 (hemmer dannelse av toksiske metabolitter av Paracetamol) (Gulati *et al.*, 1995).

Immunomodulerende effekt av planter kan være et alternativ til konvensjonell kjemoterapi for en rekke sykdommer, spesielt når vertens forsvarsmekanisme må aktiveres under forhold med svekket immunrespons eller når en selektiv immunosuppresjon er ønsket (eks. i situasjoner som autoimmune sykdommer) (Ganju *et al.*, 2003). *E. officinalis* fruktekstrakt har fra studier demonstrert immunomodulerende effekt ved å nedsette ødem, inflammasjon og undertrykke lymfocytproliferering i adjuvans-indusert artrittisk rottemodell (Ganju *et al.*, 2003). Det har også forsterket cyto-beskyttelse, redusert apoptose, DNA fragmentering og lettet immunosuppressive effekter forårsaket av krom (Sai Ram *et al.*, 2002).

E. officinalis har blitt rapportert å kunne indusere programmert celledød av human primær osteoklaster, uten å hemme prosessen til beindannelse. Effekten kommer av økt nivå av Fas

(et kritisk medlem av apoptose pathway), ved å påvirke NF- κ B aktivitet (en transkripsjonsfaktor involvert i osteoklast biologi) (Penolazzi *et al.*, 2008). Induksjon av apoptose ble også undersøkt i mus og humane carcinoma celler, der en polyfenolisk fraksjon kunne indusere apoptose i DLA og CeHa celler (Rajeshkumar *et al.*, 2003).

Antiproliferativ effekt av *P. emblica* ble rapportert av Zhang *et al.* (2004). Ved bruk av MTT undersøkelse, ble to norsesqiterpenoid glykosider fra røttene funnet å hemme veksten av B16F10, HeLa og MK-1 celler signifikant. I tillegg ble 15 fenoliske forbindelser fra frukt og blader også vist å ha hemmende aktivitet. Studien indikerte at forbindelser med en galloyl eller pyrogallol gruppe i molekylet hadde høyere aktivitet, men at andre faktorer kan være tilstede. Disse hovedkomponentene er muligens ansvarlig for den tradisjonelle bruken av planten som anticancer middel.

Flere studier har påvist antitumor effekt. *E. officinalis* ekstrakt har vist å kunne hemme veksten av L929 celler, og redusere ascites og faste (solid) tumorer i mus induert av DLA celler. Dyrene som ble behandlet med vannekstrakt fikk økt levetid. Ingen effekt på tumorer induert av EAC celler ble sett. Ekstraktet hemmet også cellesykliske regulerende enzymer, som tyder på at cellesyklisk regulering kan være involvert i mekanismen (Jose *et al.*, 2001). Isolert pyrogallol har også vist å være en aktiv hemmer på tumor cellevekst mot K562, Jurkat, Raji og HEL celler (Khan *et al.*, 2002).

Ved bruk av labyrintene "elevated plus-maze" og "Hebb-Williams maze", har effekten av *E. officinalis* på hukommelsen hos rotter blitt undersøkt. Rotter behandlet med ekstraktet indikerte forbedring i hukommelse, ved å redusere tiden i begge labyrintene. Ekstraktet administrert i 15 dager reverserte også hukommelsestap, induert av både skopolamin og diazepam (Vasudevan and Parle, 2007).

En studie har rapportert forebyggende effekt mot begynnende og utviklende katarakt i streptozotocin (STZ)-indusert diabetisk rottemodell. *E. officinalis* og dets tannoider kunne forsinke utviklingen diabetisk katarakt ved å hemme aldose reduktase og dannelse av sorbitol. Behandlingen hadde ingen effekt på hyperglykemi, da ingen forandringer på blodglukose eller insulin ble sett. Flere mekanismer kan være tilstede, men studien konkluderer med at den antiosmotiske effekten av *E. officinalis* ser ut til å være dominerende. En større dyrestudie med høyere doser må til, før effekten kan virkelig bekreftes (Suryanarayana *et al.*, 2007).

Det forekommer ingen studier på laksierende effekt av *E. officinalis*, og det er derfor uklart om den tradisjonelle bruken som laksativa har sammenheng med vitenskapelige studier. Derimot kan studier på kolesterolsenkende, leverbeskyttende, antioksidant og antitumor effekt, støtte den tradisjonelle bruken mot sykdommer i hjerte og lever. Antitussiv, antibakteriell og immunmodulerende effekt kan ha sammenheng med bruken som slimløsende middel, mot astma, bronkitt, øyebetennelse, inflammasjon og hemoroider. I tillegg har tradisjonell bruk mot feber, smerte og til sårheling også blitt bekreftet i studier. *E. officinalis* viser ingen akutt eller subakutt toksisitet i mus og rotter, noe som tyder på at planten er relativ trygg i bruk.

Referanser

- Al-Rehaily, A. J., Al-Howiriny, T. A., Al-Sohaibani, M. O. & Rafatullah, S. (2002). Gastroprotective effects of 'Amla' *Emblica officinalis* on in vivo test models in rats. *Phytomedicine international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, **9**, 515-522.
- Anila, L. & Vijayalakshmi, N. R. (2000). Beneficial effects of flavonoids from *Sesamum indicum*, *Emblica officinalis*, and *Momordica charantia*. *Phytotherapy Research*, **14**, 592-595.
- Anilakumar, K. R., Nagaraj, N. S. & Santhanam, K. (2007). Reduction of hexachlorocyclohexane-induced oxidative stress and cytotoxicity in rat liver by *Emblica officinalis*. *Indian Journal of Experimental Biology*, **45**, 450-454.
- Antony, B., Merina, B. & Sheeba, V. (2007). Toxicity studies of Amlamax - purified standardized extract of *Emblica officinalis*. *Indian Journal of Natural Products*, **23**, 14-17.
- Bhattacharya, A., Chatterjee, A., Ghosal, S. & Bhattacharya, S. K. (1999). Antioxidant activity of active tannoid principles of *Emblica officinalis* (amla). *Indian Journal of Experimental Biology*, **37**, 676-680.
- Bhattacharya, S., Subramanian, M., Kamat, J. P., Bandyopadhyay, S. K. & Chattopadhyay, S. (2006). Radioprotective property of *Emblica officinalis* fruit ethanol extract. *Pharmaceutical Biology (Philadelphia, PA, United States)*, **44**, 682-690.
- Chatterjee, A. & Pakrashi, S. C. (1994). The treatise on Indian medicinal plants. Publications & Information Directive, **3**, 33-35.
- Chen, T.-S., Liou, S.-Y. & Chang, Y.-L. (2008). Antioxidant Evaluation of Three Adaptogen Extracts. *American Journal of Chinese Medicine*, **36**, 1209-1217.
- El-Desouky, S. K., Ryu, S. Y. & Kim, Y.-K. (2008). A new cytotoxic acylated apigenin glucoside from *Phyllanthus emblica* L. *Natural Product Research, Part A Structure and Synthesis*, **22**, 91-95.
- Ganju, L., Karan, D., Chanda, S., Srivastava, K. K., Sawhney, R. C. & Selvamurthy, W. (2003). Immunomodulatory effects of agents of plant origin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **57**, 296-300.
- Gulati, R. K., Agarwal, S. & Agrawal, S. S. (1995). Hepatoprotective studies on *Phyllanthus emblica* Linn. and quercetin. *Indian Journal of Experimental Biology*, **33**, 261-268.
- Habib Ur, R., Yasin, K. A., Choudhary, M. A., Khaliq, N., Atta Ur, R., Choudhary, M. I. & Malik, S. (2007). Studies on the chemical constituents of *Phyllanthus emblica*. *Natural Product Research, Part A Structure and Synthesis*, **21**, 775-781.
- Jacob, A., Pandey, M., Kapoor, S. & Saroja, R. (1988). Effect of the Indian gooseberry (amla) on serum cholesterol levels in men aged 35-55 years. *European journal of clinical nutrition*, **42**, 939-944.
- Jose, J. K., Kuttan, G. & Kuttan, R. (2001). Antitumour activity of *Emblica officinalis*. *Journal of Ethnopharmacology*, **75**, 65-69.
- Khan, M. T. H., Lampronti, I., Martello, D., Bianchi, N., Jabbar, S., Choudhuri, M. S. K., Datta, B. K. & Gambari, R. (2002). Identification of pyrogallol as an antiproliferative compound present in extracts from the medicinal plant *Emblica officinalis*: Effects on in vitro cell growth of human tumor cell lines. *International Journal of Oncology*, **21**, 187-192.
- Kim, H. J., Yokozawa, T., Kim, H. Y., Tohda, C., Rao, T. P. & Juneja, L. R. (2005). Influence of amla (*Emblica officinalis* Gaertn.) on hypercholesterolemia and lipid peroxidation in cholesterol-fed rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, **51**, 413-418.
- Kirtikar, K. R., Basu, B. D. & Blatter, E. (1975). Indian medicinal plants. Bishen Singh Mahendra Pal Singh, **3**, 2220-2222.
- Kumaran, A. & Karunakaran, R. J. (2006). Nitric oxide radical scavenging active components from *Phyllanthus emblica* L. *Plant Foods for Human Nutrition (New York, NY, United States)*, **61**, 1-5.
- Liu, X.-l., Zhao, M.-m., Cui, C. & Luo, W. (2007). Study of composition of essential oils from *Emblica* fruit by supercritical fluid extraction and their antioxidant activity. *Xinan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban*, **29**, 122-127.

- Liu, X., Cui, C., Zhao, M., Wang, J., Luo, W., Yang, B. & Jiang, Y. (2008). Identification of phenolics in the fruit of emblica (*Phyllanthus emblica* L.) and their antioxidant activities. *Food Chemistry*, **109**, 909-915.
- Mathur, R., Sharma, A., Dixit, V. P. & Varma, M. (1996). Hypolipidaemic effect of fruit juice of *Emblica officinalis* in cholesterol-fed rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, **50**, 61-68.
- Mishra, M., Pathak, U. N. & Khan, A. B. (1981). *Emblica officinalis* Gaertn and serum cholesterol level in experimental rabbits. *British journal of experimental pathology*, **62**, 526-528.
- Mitra, S. K. & Pathak, P. K. (2008). Aonla (*Emblica officinalis* Gaertn.) - a unique fruit tree with rich nutritional and medicinal properties. *Acta Horticulturae*, **765**, 173-177.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap, **25**, 155-185.
- Nosal'ova, G., Mokry, J. & Hassan, K. M. T. (2003). Antitussive activity of the fruit extract of *Emblica officinalis* Gaertn. (Euphorbiaceae). *Phytomedicine international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, **10**, 583-589.
- Penolazzi, L., Lampronti, I., Borgatti, M., Khan Mahmud Tareq, H., Zennaro, M., Piva, R. & Gambari, R. (2008). Induction of apoptosis of human primary osteoclasts treated with extracts from the medicinal plant *Emblica officinalis*. *BMC complementary and alternative medicine*, **8**, 59.
- Perianayagam James, B., Sharma, S. K., Joseph, A. & Christina, A. J. M. (2004). Evaluation of anti-pyretic and analgesic activity of *Emblica officinalis* Gaertn. *Journal of Ethnopharmacology*, **95**, 83-85.
- Pramyothin, P., Samosorn, P., Pongshompoo, S. & Chaichantipyuth, C. (2006). The protective effects of *Phyllanthus emblica* Linn. extract on ethanol induced rat hepatic injury. *Journal of Ethnopharmacology*, **107**, 361-364.
- Rajeshkumar, N. V., Pillai, M. R. & Kuttan, R. (2003). Induction of apoptosis in mouse and human carcinoma cell lines by *Emblica officinalis* polyphenols and its effect on chemical carcinogenesis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **22**, 201-212.
- Sai Ram, M., Neetu, D., Yogesh, B., Anju, B., Dipti, P., Pauline, T., Sharma, S. K., Sarada, S. K. S., Ilavazhagan, G., Kumar, D. & Selvamurthy, W. (2002). Cyto-protective and immunomodulating properties of Amla (*Emblica officinalis*) on lymphocytes: an in-vitro study. *Journal of Ethnopharmacology*, **81**, 5-10.
- Saini, A., Sharma, S. & Chhibber, S. (2008). Protective efficacy of *Emblica officinalis* against *Klebsiella pneumoniae* induced pneumonia in mice. *The Indian journal of medical research*, **128**, 188-193.
- Sairam, K., Rao Ch, V., Babu, M. D., Kumar, K. V., Agrawal, V. K. & K, K. G. R. (2002). Antiulcerogenic effect of methanolic extract of *Emblica officinalis*: an experimental study. *Journal of Ethnopharmacology*, **82**, 1-9.
- Scartezzini, P., Antognoni, F., Raggi, M. A., Poli, F. & Sabbioni, C. (2006). Vitamin C content and antioxidant activity of the fruit and of the Ayurvedic preparation of *Emblica officinalis* Gaertn. *Journal of Ethnopharmacology*, **104**, 113-118.
- Sharma, S., Kapoor, A. & Aslam, M. (2007). Phytochemical constituents from flowering twigs of *Emblica officinalis* Gaertn. *Oriental Journal of Chemistry*, **23**, 695-700.
- Singh, I., Sharma, A., Jindal, A., Soyal, D. & Goyal, P. K. (2006). Protective effect of *Emblica officinalis* fruit extract against gamma irradiation in mice. *Pharmacologyonline*, 128-150.
- Srivastava, R. P. & Srivastava, R. K. (1964). Chemical composition of fresh and dried aonla [*Phyllanthus emblica*] fruits. *Science and Culture*, **30**, 446-447.
- Sultana, S., Ahmad, S., Khan, N. & Jahangir, T. (2005). Effect of *Emblica officinalis* (Gaertn) on CCl4 induced hepatic toxicity and DNA synthesis in Wistar rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, **43**, 430-436.
- Sultana, S., Ahmed, S. & Jahangir, T. (2008). *Emblica officinalis* and hepatocarcinogenesis: a chemopreventive study in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **118**, 1-6.
- Sultana, S., Ahmed, S., Sharma, S. & Jahangir, T. (2004). *Emblica officinalis* reverses thioacetamide-induced oxidative stress and early promotional events of primary hepatocarcinogenesis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **56**, 1573-1579.

- Suryanarayana, P., Kumar, P. A., Saraswat, M., Petrash, J. M. & Reddy, G. B. (2004). Inhibition of aldose reductase by tannoid principles of *Emblica officinalis*: implications for the prevention of sugar cataract. *Molecular Vision*, **10**, 148-154.
- Suryanarayana, P., Saraswat, M., Petrash, J. M. & Reddy, G. B. (2007). *Emblica officinalis* and its enriched tannoids delay streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Molecular Vision*, **13**, 1291-1297.
- Tasduq, S. A., Mondhe, D. M., Gupta, D. K., Baleshwar, M. & Johri, R. K. (2005). Reversal of fibrogenic events in liver by *Emblica officinalis* (fruit), an Indian natural drug. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **28**, 1304-1306.
- Thakur, C. P. (1985). *Emblica officinalis* reduces serum, aortic and hepatic cholesterol in rabbits. *Experientia*, **41**, 423-424.
- Vasudevan, M. & Parle, M. (2007). Effect of Anwala churna (*Emblica officinalis* Gaertn.): an ayurvedic preparation on memory deficit rats. *Yakugaku Zasshi*, **127**, 1701-1708.
- Verma, R. & Chakraborty, D. (2008a). Alterations in DNA, RNA and protein contents in liver and kidney of mice treated with ochratoxin and their amelioration by *Emblica officinalis* aqueous extract. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **65**, 3-9.
- Verma, R. & Chakraborty, D. (2008b). *Emblica officinalis* aqueous extract ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **65**, 187-194.
- Yokozawa, T., Kim, H. Y., Kim, H. J., Okubo, T., Chu, D.-C. & Juneja, L. R. (2007). Amla (*Emblica officinalis* Gaertn.) prevents dyslipidaemia and oxidative stress in the ageing process. *British Journal of Nutrition*, **97**, 1187-1195.
- Zhang, Y.-J., Abe, T., Tanaka, T., Yang, C.-R. & Kouno, I. (2002). Two new acylated flavanone glycosides from the leaves and branches of *Phyllanthus emblica*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **50**, 841-843.
- Zhang, Y.-J., Nagao, T., Tanaka, T., Yang, C.-R., Okabe, H. & Kouno, I. (2004). Antiproliferative activity of the main constituents from *Phyllanthus emblica*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **27**, 251-255.
- Zhang, Y.-J., Tanaka, T., Iwamoto, Y., Yang, C.-R. & Kouno, I. (2000). Novel Norsesquiterpenoids from the Roots of *Phyllanthus emblica*. *Journal of Natural Products*, **63**, 1507-1510.
- Zhang, Y.-J., Tanaka, T., Iwamoto, Y., Yang, C.-R. & Kouno, I. (2001a). Novel sesquiterpenoids from the roots of *Phyllanthus emblica*. *Journal of Natural Products*, **64**, 870-873.
- Zhang, Y.-J., Tanaka, T., Yang, C.-R. & Kouno, I. (2001b). New phenolic constituents from the fruit juice of *Phyllanthus emblica*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **49**, 537-540.

Bildereferanser

1. <http://www.nationaalherbarium.nl/ThaiEuph/images/ThImageP/Phylemb1-photo.jpg>, 01.05.09
2. <http://www.herbal-pills.org/images/Emblica%20Officinalis.JPG>, 01.05.09

HIBISCUS CANNABINUS



HIBISCUS CANNABINUS

Latinsk navn: *Hibiscus cannabinus* L.

Familie: *Malvaceae*

Burmesisk navn: Chinbaung-gyi

Andre navn: Kenaf (fra studier), brown Indian Hemp (ITIS).

Litt om planten

Hibiscus cannabinus er en oppreist plante med tornete stengler, som kan bli 2.4-3.6 meter høy. Blomstene er gule og aksillære, med et høyrødt senter. Kapslene er kuleformede, spisse og stikkende, mens frøene er store og brune. Planten er vanligvis kultivert, men finnes også naturlig i India og Afrika (Chatterjee and Pakrashi, 1992, Kirtikar *et al.*, 1975).

Tradisjonell bruk

Burma:

Tradisjonelt brukt som laksativa (Nordal, 1963).

India:

Saft av blomster blandet med sukker og pepper var populært mot forstoppelse og magekatarr. Frø ble brukt utvendig som analgetika, mens bladene virket lakserende (Chatterjee and Pakrashi, 1992). Frøene ble også brukt mot øreverk, og bladene mot dysenteri og sykdommer i galle og hals (Kirtikar *et al.*, 1975).

Gambia:

Bladene ble gitt ved hoste (Kirtikar *et al.*, 1975).

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Røtter:

Fra rota av *H. cannabinus* har to dimere proantocyanidiner, proantocyanidin B5 og proantocyanidin B6, blitt isolert og strukturbestemt ved kjemisk transformasjon, NMR analyse og massespekter (Pham Van *et al.*, 1982).

Fra rotbarken har fire flavaner blitt isolert og identifisert ved spektralanalyse og fysisk-kjemiske egenskaper. Flavanene var (-)-epikatekol gallate, (+)-katekol, (-)-epigallokatekol gallate og (-)-epikatekol (Pham Van *et al.*, 1981).

Bark:

Fra bark og tre har pektinsubstanser blitt isolert. Disse hadde likheter med kommersielle pektiner, da ^{13}C -NMR i fast-fase spektroskopi og FT-IR spektroskopi ble brukt for sammenligning (Pappas *et al.*, 2003).

To nye asykliske fenylpropan lignanamider, grossamid K og erythro-cannabisin H, og naftol glukosid 2,5-dimetyl-3-O- β -D-glukopyranosylnaftol, ble isolert fra acetonekstrakt av barken. Seks andre kjente forbindelser ble også isolert (grossamid, kaempferol-3,7-rhamnosid, lariciresinol, pinoresinol, syringaresinol og N-*trans*-feruloyl tyramin (Seca *et al.*, 2001a).

Lys petroleum ekstrakt av bark og kjerne har vist innhold av fettsyrer, alkoholer, alkaner, steroler og triterpener. I bark ble oktacosanyl eikosoat, untriacontan og octacosanol funnet å være hovedkomponentene, mens i kjernen var det palmitinsyre, linolsyre og β -sitosterol. Flere fenoliske forbindelser ble også isolert (Silva *et al.*, 2002). En tidligere studie har også rapportert innhold av octacosanyl eikosoat, motiol, stigmast-4-en-3,6-dion, β -sitosterol og stigmast-4-en-3-on (Seca *et al.*, 2000).

Blader:

Tilstedeværelse av heksacosan, heptacosan, octacosan, nonacosan, triacontan, hentriacontan, dotriacontan, tetratriacontan, pentatriacontan, hexatriacontan, heptatriacontan, octatriacontan, nonatriacontan, tetracontan, hentacontan, hexacosanol, octacosanol, triacontanol, dotriacontanol, lignocerinsyre, cerotinsyre, montansyre og melissinsyre i bladene har blitt rapportert av Makhsudova (1979).

Frø:

Fra frø har fire lignaner (boehmenan H, boehmenan K, threo-caroglinan H og threo-caroglignan K), sammen med flere lignaner, aldehyder og et tyraminderivat blitt isolert (Seca *et al.*, 2001b).

I en kjemisk undersøkelse av ni *H. cannabinus* genotyper, ble palmitinsyre, oleinsyre og linolsyre funnet å være hovedfettsyrene. β -sitosterol, kampesterol og stigmasterol, sammen med ni andre fosfolipider ble også isolert (Mohamed *et al.*, 1995).

Blomster:

Fra blomstene har to antocyaniner, cannabinin og myrtilin blitt isolert (Rakhimkhanov *et al.*, 1971).

*Biologiske studier***Cytotoksisk aktivitet**

En studie har undersøkt cytotoksisk og antimikrobiell aktivitet av seks lignaner fra *H. cannabinus*. Lignanene som ble testet var boehmenan K, boehmenan H, threo-caroglignan K og threo-caroglinan H isolert av acetonekstrakt fra kjernen, og erythro-cannabisin H av

acetoneekstrakt fra barken. HeLa (human carcinoma fra cervix), Hep-2 (human carcinoma fra larynx) og A-549 (human lunge carcinoma) celler ble studert, og den cytotoksiske aktiviteten ble bestemt ved kolorimetrisk MTT reduksjon. Antimikrobiell aktivitet ble bestemt ved minste hemmende konsentrasjon (MIC) og minste baktericid konsentrasjon (MBC) i buljong mikrofortynningsmetoden.

Studien demonstrerte cytotoksisk aktivitet, der boehmenan H og threo-carolignan var de mest aktive forbindelsene. Lignanene var derimot inaktive mot alle mikroorganismene som ble testet (Moujir *et al.*, 2007).

Immunmodulerende effekt på makrofagfunksjoner

H. cannabinus ble evaluert for immunmodulerende effekt av Lee Yong *et al.* (2007). Tørkede blader ble ekstrahert med 80 % etanol og testet på murine makrofager (RAW264.7 celler), for å se om det har effekt på cytokin-produksjonen. ELISA og semi-kvantitativ RT-PCR metode ble anvendt. De cytotoksiske og inflammatoriske molekylene som NO, ROS og PGE₂ ble også estimert.

Ekstraktet indikerte en signifikant immunmodulerende effekt på forskjellige LPS-medierte immunrespons (lipopolysakkarid induerte). Det hemmet produksjonen av TNF- α , PGE₂ og NO, og uttrykket av 4IL-3, IL-12, COX-II og CD29. I tillegg undertrykte det fagocyttopptak i aktiverte RAW264.7 celler og dannelse av ROS i natrium nitroprussid (SPN)behandlede celler.

Antioksidant aktivitet

I en studie har antioksidant aktiviteten av *H. cannabinus* frøolje blitt sammenlignet med syv typer av kommersielle spiselige oljer, palmeolje, maisolje, soyaolje, riskliolje, olivenolje, rapsolje og solsikkeolje. *H. cannabinus* frø ble ekstrahert ved SFE metoden (supercritical fluid extraction) med karbondioksid i ni forskjellige ekstraksjonsparametere (trykk (bar)/temperatur (°C): 600/40, 600/60, 600/80, 400/40, 400/60, 400/80, 200/40, 200/60, 200/80). Klassisk Soxhlet ekstraksjon og konvensjonell ultra-sonic løsningsekstraksjon ble også anvendt. Etter ekstraksjonen ble oljen samlet og undersøkt for antioksidant aktivitet ved metodene DPPH radikal scavenging aktivitet og beta-karoten avfarging.

DPPH radikal scavenging aktivitetstest indikerte at frøolje ekstrahert med SFE metoden ved 200 bar/80 °C, hadde høyest antiradikal aktivitet. Beta-karoten avfargingstesten viste at alle SFE ekstraksjonene (untatt SFE ved 400 bar/80 °C og 600 bar/80 °C) hadde høyere antioksidant aktivitet enn alle kommersielle spiselige oljer. SFE metoden ble funnet å være en god alternativ ekstraksjonsmetode, som er egnet for frøolje ekstraksjon (Chan and Ismail, 2009).

Effekt mot plantesopp

Flere studier har demonstrert effekt av *H. cannabinus* mot forskjellige plantepatogene sopp. Blant annet har det blitt rapportert effekt mot *Colletotrichum fragariae*, *C. gloeosporioides* og

C. accutatum (Kobaisy *et al.*, 2001), og *Vertivillium dahliae* og *Fusarium oxysporum* (Bell *et al.*, 1998, Pshenichnov *et al.*, 2004).

Toksikologiske studier

Ingen studier funnet

DISKUSJON OG KONKLUSJON

To lignaner, boehmenan H og threo-carolignan, isolert fra acetonekstrakt av kjernen til *H. cannabinus* har vist høy cytotoxisk aktivitet mot HeLa, Hep-2 og A-549 cellelinjer. Studien antyder at tap av dihydrofuransystemet med tilstedeværelse av feuloyl-halvdelen økte aktiviteten. Lignanene utøvde ingen antibakteriell effekt (Moujir *et al.*, 2007).

Etanolekstrakt av blader har demonstrert modulerende effekt på makrofagfunksjoner. Ekstraktet blokkerte produksjonen av TNF- α , PGE₂ og NO, uttrykket av IL-3, IL-12, COX-II og CD29 og fagocyttopptak i aktiverte RAW264.7 celler. *H. cannabinus* kan derfor virke som en lovende antiinflammatorisk medisinsplante i behandling av makrofag-medierte akutt eller kroniske sykdommer, som septisk sjokk og reumatoid artritt (Lee Yong *et al.*, 2007)

Antioksidant aktivitet har også blitt rapportert. Aktiviteten ble funnet å være høyere enn alle spiselige oljer, som palmeolje, maisolje, soyaolje, riskliolje, olivenolje, rapsolje og solsikkeolje (Chan and Ismail, 2009).

Det har blitt gjort få biologiske studier av *H. cannabinus*. Søk på databaser viser mange treff på dets spesielle fiberinnhold. Imidlertid kan studien på immunmodulerende effekt ha sammenheng med tradisjonell bruk mot øreverk og dysenteri.

Referanser

- Bell, A. A., Stipanovic, R. D., Zhang, J., Mace, M. E. & Reibenspies, J. H. (1998). Identification and synthesis of trinorcadalene phytoalexins formed by *Hibiscus cannabinus*. *Phytochemistry*, **49**, 431-440.
- Chan, K. W. & Ismail, M. (2009). Supercritical carbon dioxide fluid extraction of *Hibiscus cannabinus* L. seed oil: A potential solvent-free and high antioxidative edible oil. *Food Chemistry*, **114**, 970-975.
- Chatterjee, A. & Pakrashi, S. C. (1992). The treatise on Indian medicinal plants. *Publications & Information Directive*, New Dehli, **2**, 178-180.
- Kirtikar, K. R., Basu, B. D. & Blatter, E. (1975). Indian medicinal plants. *Bishen Singh Mahendra Pal Singh*, Dehra Dun, **1**, 327-329.
- Kobaisy, M., Tellez, M. R., Webber, C. L., Dayan, F. E., Schrader, K. K. & Wedge, D. E. (2001). Phytotoxic and fungitoxic activities of the essential oil of kenaf (*Hibiscus cannabinus* L.) leaves and its composition. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **49**, 3768-3771.
- Lee Yong, G., Byeon Se, E., Kim Joo, Y., Lee Ji, Y., Rhee Man, H., Hong, S., Wu Jin, C., Lee Han, S., Kim Myong, J., Cho Dong, H. & Cho Jae, Y. (2007). Immunomodulatory effect of *Hibiscus cannabinus* extract on macrophage functions. *Journal of Ethnopharmacology*, **113**, 62-71.
- Makhsudova, B. (1979). Components of *Hibiscus cannabinus* leaves. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, **219**. (Russisk artikkel, abstrakt brukt).
- Mohamed, A., Bhardwaj, H., Hamama, A. & Webber, C., III (1995). Chemical composition of kenaf (*Hibiscus cannabinus* L.) seed oil. *Industrial Crops and Products*, **4**, 157-165.
- Moujir, L., Seca, A. M. L., Silva, A. M. S., Lopez, M. R., Padilla, N., Cavaleiro, J. A. S. & Neto, C. P. (2007). Cytotoxic activity of lignans from *Hibiscus cannabinus*. *Fitoterapia*, **78**, 385-387.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.
- Pappas, C. S., Tarantilis, P. A. & Polissiou, M. G. (2003). Isolation and spectroscopic study of pectic substances from kenaf (*Hibiscus cannabinus* L.). *Natural Product Research*, **17**, 171-176.
- Pham Van, T., Makhsudova, B. & Otroshchenko, O. S. (1982). Dimeric proanthocyanidins of *Hibiscus cannabinus* *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 336-340. (Russisk artikkel, abstrakt brukt).
- Pham Van, T., Maksudova, B. & Otroshchenko, O. S. (1981). Flavones of *hibiscus cannabinus* roots. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 394-395. (Russisk artikkel, abstrakt brukt).
- Pshenichnov, E. A., Sultanova, E. M., Veshkurova, O. N., Ionov, M. V., Salakhutdinov, B. A. & Salikhov, S. I. (2004). Isolation and Properties of a Biocidal Peptide from *Hibiscus cannabinus* Seeds. *Chemistry of Natural Compounds (Translation of Khimiya Prirodnikh Soedinenii)*, **40**, 63-65.
- Rakhimkhanov, Z. B., Sadykov, A. S., Ismailov, A. I. & Karimdzhanov, A. K. (1971). Anthocyanins of *Hibiscus cannabinus*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, **7**, 723-727. (Russisk språk, abstrakt brukt).
- Seca, A. M. L., Silva, A. M. S., Silvestre, A. J. D., Cavaleiro, J. A. S., Domingues, F. M. J. & Neto, C. P. (2000). Chemical composition of the light petroleum extract of *Hibiscus cannabinus* bark and core. *Phytochemical Analysis*, **11**, 345-350.
- Seca, A. M. L., Silva, A. M. S., Silvestre, A. J. D., Cavaleiro, J. A. S., Domingues, F. M. J. & Pascoal-Neto, C. (2001a). Lignanamides and other phenolic constituents from the bark of kenaf (*Hibiscus cannabinus*). *Phytochemistry*, **58**, 1219-1223.
- Seca, A. M. L., Silva, A. M. S., Silvestre, A. J. D., Cavaleiro, J. A. S., Domingues, F. M. J. & Pascoal-Neto, C. (2001b). Phenolic constituents from the core of Kenaf (*Hibiscus cannabinus*). *Phytochemistry*, **56**, 759-767.
- Silva, A. M. S., Seca, A. M. L., Vasconcelos, J. M. J., Cavaleiro, J. A. S., Silvestre, A. J. D., Domingues, F. M. J. & Pascoal-Neto, C. (2002). Chemical composition of *Artemisia campestris* and *Hibiscus cannabinus*. *Proceedings of the Phytochemical Society of Europe*, **47**, 47-57.

Bildereferanser

1. <http://blog.discountbush.com/tag/shrubs>, 01.05.09
2. <http://davesgarden.com/guides/pf/showimage/91943/>, 01.05.09

LUFFA AEGYPTIACA



LUFFA AEGYPTIACA

Latinsk navn: *Luffa aegyptiaca* Mill.

Familie: *Cucurbitaceae*

Synonym: *Luffa cylindrica* M. Roem. (ITIS, Tropicos).

Burmesisk navn: Kawe-thi, Thabut

Litt om planten

Luffa aegyptiaca er en ettårig slyngplante, som kan bli opptil 6 meter lang. Den har pentagonale stilker, små gule blomster og sylindriske frukt. Planten er kultivert i store deler av India, Afrika og Amerika (Kirtikar *et al.*, 1975, Neuwinger, 1996). Planten er også kjent for dens spiselige frukt og er en viktig grønnsak i tropiske og subtropiske land i hele verden, spesielt i Asia og India. Både skudd, blader, blomsterknopp og blomster er spiselige. Dette gjelder spesielt de kultiverte plantene, mens de som finnes naturlige/ville er generelt bitter og toksiske (Marr *et al.*, 2005).

Tradisjonell bruk

Burma

Blomstene ble brukt som laksativa (Nordal, 1963).

India:

Frukten er oljeaktig og virker lakserende. Den kan hjelpe mot feber, hematuri (blod i urinen), syfilis og bronkitt. Frøene er emetisk og rensende/lakserende (Kirtikar *et al.*, 1975).

Kina:

Frukten ble brukt i tradisjonell kinesisk medisin som ormemiddel, magestyrkende middel og antipyretisk middel (Du and Wang, 2007). I tillegg mot hoste og nyresykdommer (Marr *et al.*, 2005).

Kambodsja:

Frukten ble brukt som vanndrivende middel (Kirtikar *et al.*, 1975).

Laos:

Bitter frukt ble brukt for å behandle galleblære problemer (Marr *et al.*, 2005).

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Frø:

En gruppe nigerianske og franske forskere har studert kjemiske innholdsstoffer av frø, fra to forskjellige *Luffa* arter (*L. aegyptiaca* og *L. cylindrica*) (Sabo *et al.*, 2005). Resultatene er oppsummert i tabellene nedenfor:

Protein	39,74-40 %
Fettinnhold	36,02-38,03 %
Aske innhold	4,93-5,22 %
Kalsium	635,84-787,79 mg/100g
Kobber	1,99-2,34 mg/100g
Jern	12,62-15,76 mg/100g
Magnesium	357,66-403,86 mg/100g
Kalium	1017,07-1023,30 mg/100g
Fosfor	84,87-93,33 mg/100g
Natrium	7,85-12,47 mg/100g
Sink	10,22-10,93 mg/100g

Oljer ble karakterisert ved bestemmelse av syre (I_A), jodtall (I_I), forsåpningstall (I_S), refraksjonsnummer (I_R), fettsyrer, antioksidant forbindelser og prosentandel ikke forsåpning:

I_A	4,21-8,98 mg per KOH/g
I_S	170,26-178,68 mg av KOH/g
I_I	87,62-101,95 g av jod for 100 g oljer
I_R	1,4607-1,4620
Prosent ikke forsåpning	0,86-1,20 %

Fettsyrer:	
Palmitinsyre	16,55-17,40 %
Stearinsyre	7,06-7,78 %
Oljesyre	33,43-40,10 %
Linolsyre	33,21-41,08 %

Antioksidantfraksjoner viste innhold av:	
α -tokoferol	2,03-6,37 mg/kg
γ -tokoferol	376,60-401,51 mg/kg
β -karoten	0,22-0,37 mg/kg

To nye fibrinolytiske saponiner, lucyosid N og P, ble isolert fra *L. cylindrica* frø av Yoshikawa *et al.* (1991).

Forekomst av Δ^5 -steroler i planter som hovedsakelig produserer Δ^7 -steroler, ble studert av Garg and Nes (1986). Det relative forholdet av Δ^5 og Δ^7 -steroler ble funnet å være liten (bare 1-4 %) hos *L. aegyptiaca*.

Resultater fra en kjemisk undersøkelse av *L. cylindrica* frø, har vist innhold av fuktighet (6.4 %), fete oljer (43.3 %), karbohydrater (4.2 %), proteiner (40.23 %), aske (4.2 %), fiber (1.2 %) og kalorier (655 cal/100 gm). Videre var forsåpningsverdien 178.3, jodtall 111.9, syretall 11.6 og ikke forsåpningsmateriale 1.4 %. Gass-væske kromatografi av metylester gav syv topper som samsvarte med palmitinsyre, margarinsyre, stearinsyre, oljesyre, linolsyre og arakidonsyre. Tilstedeværelse av sukker som rhamnose, fruktose, glukose og galaktose ble bekreftet (Joshi and Shrivastava, 1978).

Frukt:

Et nytt flavonglykosid, diosmetin 7-O- β -D-glukoronid metylester, ble isolert av frysetørket frukt fra *L. cylindrica* samlet i Hangzhou, Kina (Du and Cui, 2007).

Tre forbindelser av *L. cylindrica* ble isolert, der en av dem var en ny cerebrosid. Denne ble navngitt som luciobrosid (N-[D-2'-hydroksyytetradekanoyl]-1-O-[β -D-glukopyranosyl]-D-erythro-nonadekasphing-4(E),8(E)-dienin). De to andre forbindelsene var pentasykliske triterpenoid saponiner, lucyosid E (3-O-[β -D-glukopyranosyl]-hederyenin-28-O- β -D-glukopyranosid) og lucyosid F (3-O-[β -D-glukopyranosyl]-gypsogenin-28-O- β -D-glukopyranosid) (Fang *et al.*, 1996).

Bruk av SRCCC (slow rotary countercurrent chromatography) som metode, har resultert til isolering av flere fenoliske bestanddeler som p-koumarinsyre, 1-O-feruloyl- β -D-glukose, 1-O-p-kumaroyl- β -D-glukose, 1-O-caffeoyl- β -D-glukose, 1-O-(4-hydroksybenzoyl)-glukose, diosmetin-7-O- β -D-glukoronid metylester, apigenin-7-O- β -D-glukoronid metylester og luteolin-7-O- β -D-glukoronid metylester fra frukten til *L. cylindrica* (Du and Wang, 2007). To nye forbindelser identifisert som lucyosid Q og lucyosid H, ble også isolert ved bruk SRCCC metoden (Du and Gao, 2006).

Xiong *et al.* (1994) har isolert seks forbindelser av frukt fra *L. cylindrica*. Disse ble identifisert som lucyosid C, E, F, H, en blanding av α -spinasterol og stigmasta-7,22,25-trien-3 β -OH og en blanding av α -spinasteryl glukosid og $\Delta^7,22,25$ -stigmasteryl- β -D-glukosid.

Kloroformekstrakt av soltørket frukt fra *L. cylindrica* gav utslag på to forbindelser ved bruk av kolonnekromatografi. Disse to forbindelsene ble identifisert som 1-triakontanol og celsianol ved fargereaksjoner og spektroskopiske metoder (Sutradhar *et al.*, 1994).

I tillegg har vitamin C blitt isolert av *L. cylindrica* frukt (Xu *et al.*, 2008).

Blader:

Ved bruk av spektrale og kjemiske metoder, ble et nytt pentasyklisk triterpenoid saponin isolert fra bladene til *L. cylindrica*. Denne ble identifisert som lucyosid Q (21 β -hydroksyoleanol syre 28-O- β -D-glukopyranosid) (Liang *et al.*, 1997).

En blanding av to saponiner, identifisert som 3-O- β -D-glukopyranosylmakerinsyre (lucyosid P) og 3-O- β -L-glukopyranosylhederagenin ble isolert av bladene (Liang *et al.*, 1994).

Lucyin A (21 β -hydroksy-gypsogenin), 3-O- β -D-glucopyranosyl-arjunolsyre og lucyosid N (3-O- β -D-glukopyranosyl-21 β -hydroksyhederagenin) har også blitt rapportert (Liang *et al.*, 1993).

Planten:

Flyktige komponenter, normale hydrokarboner, organiske syrer og ikke flyktige fettsyrer i forskjellige deler av *L. cylindrica* ble analysert ved bruk av GC og GC/MS. Mer enn 150 flyktige komponenter ble separert og 37 forbindelser ble identifisert og kvantifisert. Blant annet var total innhold av essensiell olje 0.05, 0.05 og 0.08 % i blader, stilk og frø, mens i fruktjuice og saft ble det målt til 0.06 og 0.03 %. Konsentrasjonen av malonsyre var høyest i blader, stilk og blomster (Chang *et al.*, 1991).

Biologiske studier

Noen farmakodynamiske studier på *Luffa* saponin

Fra et kinesisk tidsskrift har *L. cylindrica* saponin (LS) blitt rapportert å kunne fremskynde veksten av premature mus, har beskyttende effekt mot belastning/trykk fra høy temperatur, oksygenmangel, utmattelse og skader fra kjemisk stråling. Samtidig forsterker det fagocytose av peritoneal makrofager og fremmer hemolysindannelse (He *et al.*, 1997).

Antioksidant aktivitet

En screening av vannoppløselige antioksidant forbindelser av frukt fra *L. cylindrica* ble gjort av Du *et al.* (2006). Metoden var basert på isoleringsprosedyrer med bruk av høykapasitetstesting, veiledet av DPPH (1,1-difenyl-2-pikrylhydrazyl radikal) radikal scavenging aktivitetsundersøkelse. Resultatet ble åtte forbindelser, blant annet kanelsyrederivater (1-O-feruloyl- β -D-glukose, 1-O-p-kumaril- β -D-glukose, p-kumarinsyre og 1-O-caffeyl- β -D-glukose) og flavonoid glykosider (diosmetin-7-O- β -D-glukoronid metylester, apigenin-7-O- β -D-glukoronid metylester, og luteolin-7-O- β -D-glukoronid metylester). Disse er fenoliske substanser med høy antioksidant potensial.

Immunmodulerende effekt

Metanolekstrakt av avfettet frøpulver av *L. cylindrica* ble hydrolysert med vannholdig MEeOH-HCl under reflux i 4 timer. Syrehydrolysatet ble separert i sure og nøytrale fraksjoner ved bruk av en mettet løsning av NaHCO₃. Sur fraksjon ved kromatografisk separasjon gav to saponiner, hvorav den minst polare ble anslått som 3β-hydroksy-oleanan-12: 13-en-28-karboksylysyre, oleanolsyre. Den mer polare ble definert som 3β, 16α-dihydroksy-oleanan-12: 13-en-28-karboksylysyre, echinocystis (echinocystic) syre. Stoffene ble testet for immunmodulerende effekt på T-avhengig antigen SRBCs, ved bruk av parametere som HA, PFC, DTH, lymfocyt forøkning og fagocytose i mus. Resultatene indikerte en signifikant økning i respons av HA, PFC og DTH for begge stoffene ved en dose på 10 mg/kg og 100 mg/kg. En signifikant doseavhengig reduksjon og økning i lymfocyt proliferering og fagocytose aktivitet av makrofager ble også sett (Khajuria *et al.*, 2007).

Hypoglykemisk aktivitet

Mulig hypoglykemisk aktivitet av etanolekstrakt av frø ble evaluert av El-Fiky *et al.* (1996) ved bruk av to dyremodeller, normal og streptozotocin-indusert diabetiske rotter. Albino hannrotter (150-200 g) ble brukt i forsøkene. Ved studie på normale dyr, ble dyrene fastet fra kvelden før og delt i fire grupper. Ekstraktet ble administrert oralt ved tvangsforing. Gruppe 1 fikk dimetylsulfoksid (DMSO) og ble benyttet som kontroll, gruppe 2 fikk ekstraktet (fra 2 g/kg kroppsvekt), gruppe 3 fikk ekstrakt fra *Carissa edulis* og gruppe 4 fikk glibenklamid. Induksjon av diabetes ble utført ved en i.p. injeksjon med streptozotocin (STZ) (40 mg/kg i sitrat buffer 0.1 M, pH 4.5). I denne modellen ble metformin (500 mg/kg) benyttet som referanse. Blodprøver ble tatt før oral administrasjon og 1, 2 og 3 timer etter. Resultatene viste en signifikant reduksjon i blodglukosenivå av ekstraktet, på STZ diabetiske rotter gjennom de tre prøveperiodene (se tabell 1). Maksimum effekt ble observert etter 1 time. Undersøkelsen på normale rotter gav derimot ingen signifikant forandring i blodglukosenivå, slik som glibenklamid (se tabell 2).

Tabell 1. Effekt av oral administrasjon av *L. aegyptiaca* ekstrakt på gjennomsnittlig blodglukosenivå i streptozotocin diabetiske rotter.

Tidsintervall (t)	Blodglukose (mg/dl)		
	Vehikkel	Metformin (500 mg/kg)	<i>L. aegyptiaca</i>
0	193.9 ± 9.7	229.5 ± 18.8	183.1 ± 21.0
1	202.7 ± 15.5	154.0 ± 18.7 ^{ab}	127.8 ± 9.5 ^{ab}
2	207.3 ± 24.3	153.1 ± 18.3 ^{ab}	133.5 ± 13.4 ^{ab}
3	212.7 ± 17.9	123.6 ± 19.2 ^{ab}	144.8 ± 10.3 ^{ab}

Verdiene er uttrykt som mean ± S.E.M. (n=5-6). a = indikerer statistisk signifikant forskjell til vehikkel, b = indikerer statistisk signifikant forskjell til tidsintervallet 0.

Tabell 2. Effekt av oral administrasjon av *L. aegyptiaca* ekstrakt på gjennomsnittlig blodglukosenivå i normale rotter.

Tidsintervall (t)	Blodglukose (mg/dl)		
	Vehikkel	Glibenklamid (3 mg/kg)	<i>L. aegyptiaca</i>
0	105.5 ± 7.	125.3 ± 8.0	97.6 ± 4.8
1	86.3 ± 5.2	75.0 ± 4.0 ^{ab}	94.8 ± 9.9
2	99.8 ± 7.3	63.1 ± 4.7 ^{ab}	112.4 ± 5.1
3	87.5 ± 3.5	667.3 ± 1.6 ^{ab}	99.2 ± 7.9

Verdiene er uttrykt som mean ± S.E.M. (n=5-6). a= indikerer statistisk signifikant forskjell til vehikkel, b= indikerer statistisk signifikant forskjell til tidsintervallet 0.

Ribosominaktivering, antiproliferativ, teratogen og immunreaktiv aktivitet

Ribosominaktiverende proteiner er en gruppe proteiner som kan hemme proteinsyntese, og uttøve cytotoxisk/antitumor, teratogen, abortfremkallende og immunmodulerende aktiviteter. Slike proteiner (eks. α - og β -momorkarin, trikosantin, β -trikosanton, luffakulin og luffin-a og luffin-b) har blant annet blitt isolert fra frø av *Momordica charantia*, rotfrukt av *Trichosanthes kirilowii* og *Trichosanthes cucumeroides* og frø av *Luffa acutangula* og *L. cylindrica* (Ng *et al.*, 1993).

Proteinet luffin-c av *L. aegyptiaca* frø har i en studie blitt undersøkt for lignende biologiske og immunologiske egenskaper. Tester som ble utført var hemmende aktivitet på proteinsyntese i kanin, effekt på melanoma celler i mus, effekt på kultivert embryo og immunologisk test ved bruk av ELISA (enzym-linked immunosorbent assay).

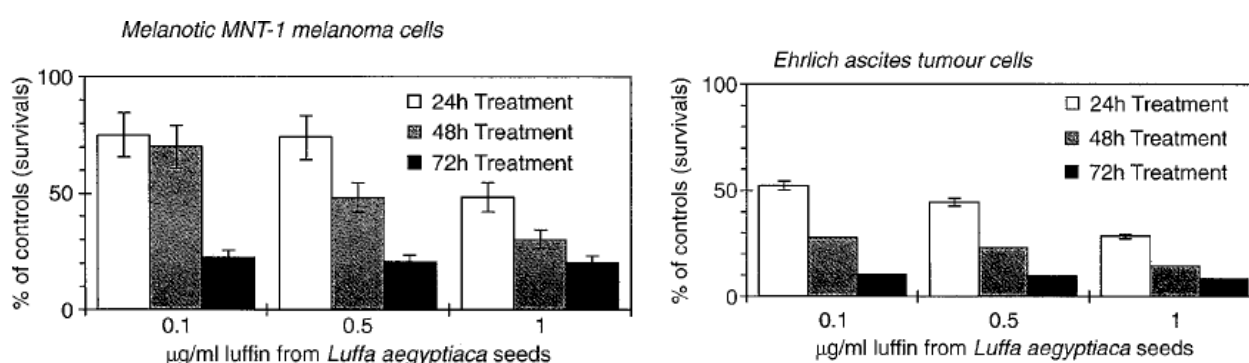
Fra resultatene ble det konkludert at proteinet luffin-c hadde lignende aktiviteter som luffin-a, luffin-b og luffakulin. Luffin-c viste en doseavhengig hemmende effekt på proteinsyntese i kanin retikulocyt lysatsystem. Forbindelsen var cytotoxisk på tumorceller ved å undertrykke [³H]tymidin opptak av melanoma B16 celler fra mus, og i tillegg ble teratogen aktivitet påvist. Ved undersøkelse på immunreaktivitet, reagerte luffin-c med antisera mot andre ribosominaktiverende proteiner slik som luffin-b (Ng *et al.*, 1993).

Ribosominaktiverende og antifungal aktivitet

Et nytt ribosominaktiverende peptid, luffacylin, ble isolert og karakterisert fra *L. cylindrica* frø i 2002. Metodene som ble benyttet var ionebytterkromatografi på DEAE-cellulose, affinitetskromatografi i Affi-gel blå gel og ionebytterkromatografi på CM-sepharose og Mono S. Luffacylin viste betydelig likhet med 6.5-kDa arginin-glutamatrike polypeptider (AGRP), rapportert fra frø av de samme artene. Luffacylin hadde en lignende N-terminal sekvens og en potent translasjonshekkende aktivitet på kanin retikulocyt lysatsystem. I tillegg viste det aktivitet i N-glykosydase undersøkelsen for ribosominaktiverende proteiner. En videre undersøkelse på antifungal aktivitet mot *Mycosphaerella arachidicola* og *Fusarium oxysporum* ble gjort på petriskåler ved å måle hemmingssoner. Den antifungale effekten ble sett å være i samsvar med resultater for type 1 ribosominaktiverende proteiner (RIPS) (Parkash *et al.*, 2002).

Ribosominaktiverende og cytotoksiske effekter

Luffin (en type 1 ribosominaktiverende protein) isolert fra *L. aegyptiaca* frø, ble undersøkt for dets cytotoksiske effekter i humane metastatiske melanoma celler og murine Ehrlich ascites tumorceller. Luffin renses til homogenitet ved bruk av protokollen til Marcozzi og Spano, ble filtrert og lagt til kulturmedier med cellene i forskjellige konsentrasjoner. Veksthastigheten og levedyktighet ble deretter målt i forskjellige tidsintervaller, mens DNA fragmentering ble målt ved kvantifisering av cytosolisk oligonukleosom-bundet DNA ved hjelp av et ELISA kit. Resultatene viste en tids- og doseavhengig cytotoksisk effekt i cellene som ble testet. I melanoma celledinjer behandlet med 0.1 µg/ml luffin, ble cytotoksiske effekter observert etter 24 timer. Et lignende resultat ble også observert i Ehrlich ascites celledinjer, men med bare 50 % av overlevende celler i forhold til kontrollene (se figur 1) (Poma *et al.*, 1998).



Figur 1. Hemming av vekst eller effekt på overlevelse i MNT-1 melanoma celler og Ehrlich ascites celler av luffin. Prosent overlevelse ble detektert ved å telle celler etter trypan blå utelukkelse i en Thoma-Zeiss kammer (Poma *et al.*, 1998).

Toksikologiske studier

Ingen studier funnet

DISKUSJON OG KONKLUSJON

L. cylindrica er en velkjent plante i Asia og mange studier har blitt utført av kinesiske forskere. Studier på innholdsstoffer har vist at saponiner er en viktig bestanddel hos planten.

Antioksidant effekt av *L. cylindrica* frukt har blitt rapportert av Du *et al.* (2006). Ved bruk av høykapasitetstesting ble åtte forbindelser isolert og undersøkt. Disse forbindelsene ble bestemt å være fenoliske substanser med høy antioksidant potensial, hvor den totale mengden utgjorde 6.6 % i metanolekstrakt eller 0.66 % i tørket frukt. 200-500 g inntak av frukten vil inneholde omtrent 60-160 mg antioksidant forbindelser. *L. cylindrica* kan derfor være en god kilde til antioksidant for kroppen (Du *et al.*, 2006).

Triterpenoider er en stor klasse isoprenoide naturlige produkter, som ofte er lagret i deler av planter under jordoverflaten i form av glykosider og saponiner. Disse forbindelsene har vist å ha en potensiell effekt på immunrespons (Khajuria *et al.*, 2007).

En slik effekt ble også rapportert av to triterpenoider (sapogenin 1 og 2), isolert fra metanolekstrakt av avfettet frøpulver av *L. cylindrica*. Begge forbindelsene hadde immunstimulerende egenskaper ved å øke humoral og celle-mediert immunrespons (Khajuria *et al.*, 2007).

Hypoglykemisk aktivitet har blitt evaluert i to dyremodeller, normal og streptozotocin-indusert diabetes hos rotter. Behandling med *L. aegyptiaca* frøekstrakt ble sett å redusere blodglukose i STZ-diabetiske rotter, men ikke hos normale rotter. Mekanismen ble ikke klarlagt, men El-Fiky *et al.* (1996) antyder at det ligner på aktiviteten til biguanider. Biguanider produserer hypoglykemi i diabetiske dyr ved en ekstrapankreas mekanisme, som ikke har signifikant aktivitet i normale dyr (El-Fiky *et al.*, 1996).

Ribosominaktiverende proteiner (RIPs) er kjent for mange biologiske aktiviteter som antiviral, antitumor og immunmodulerende aktivitet. RIPs kan bestå av enkelt-kjeder (type 1), dobbel-kjeder (type 2) eller små RIPs (Parkash *et al.*, 2002).

RIPs har blitt undersøkt i flere studier. Blant annet har Ng *et al.* (1993) demonstrert slike egenskaper hos proteinet luffin-c, isolert fra *L. aegyptiaca* frø. Effekten lignet på de ribosominaktiverende proteinene som har blitt isolert tidligere fra de samme planteartene. En annen type RIP, luffin, som også ble fra *L. aegyptiaca* frø har blitt rapportert å ha cytotoksiske egenskaper på melanoma og Ehrlich ascites cellelinjer. En mulig forklaring på dette kan være apoptosisk celledød indusert av luffin, som var sterk knyttet til tilstedeværelse av melanin i behandlede celler (Poma *et al.*, 1998).

I tillegg har Parkash *et al.* (2002) isolert et nytt ribosominaktiverende peptid, luffacylin, som viste seg å ligne 6.5 kDa arginin-glutamat. Luffacylin ble rapportert å være det første ribosominaktiverende peptidet med antifungal aktivitet mot *Mycosphaerella arachidicola* og *Fusarium oxysporum*.

Den tradisjonelle bruken av planten som lakserende middel har ikke blitt bekreftet i noen studier. Tradisjonell bruk av planten i India og Kina som ormemiddel, magestyrkende middel, febernedsettende middel og mot bronkitt, kan ha sammenheng med immunmodulerende og ribosominaktiverende egenskaper av planten.

Referanser

- Chang, K. W., Moon, C. S., Lee, H. D., Lee, C. J. & Lee, U. C. (1991). Determination of the effective components in the various parts of *Luffa cylindrica* (L.) Roemer and development to remove the flesh from its fruit: (I). Determination of chemical components in the various parts of *Luffa cylindrica* (L.) Roemer by GC and GC/MS. *Han'guk Nonghwa Hakhoechi*, **34**, 366-372.
- Du, Q. & Cui, H. (2007). A new flavone glycoside from the fruits of *Luffa cylindrica*. *Fitoterapia*, **78**, 609-610.
- Du, Q. & Gao, S. (2006). Preparative separation of saponins from the *Luffa cylindrica* (L.) Roem. by slow rotary countercurrent chromatography. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, **29**, 2451-2456.
- Du, Q. & Wang, K. (2007). Preparative separation of phenolic constituents in the fruits of *Luffa cylindrica* (L.) Roem using slow rotary countercurrent chromatography. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, **30**, 1915-1922.
- Du, Q., Xu, Y., Li, L., Zhao, Y., Jerz, G. & Winterhalter, P. (2006). Antioxidant Constituents in the Fruits of *Luffa cylindrica* (L.) Roem. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **54**, 4186-4190.
- El-Fiky, F. K., Abou-Karam, M. A. & Afify, E. A. (1996). Effect of *Luffa aegyptiaca* (seeds) and *Carissa edulis* (leaves) extracts on blood glucose level of normal and streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **50**, 43-47.
- Fang, Z., Zeng, X. & Xiong, S. (1996). A new cerebroside from *Luffa cylindrica* (L.) Roem. *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa*, **8**, 20-25. (Kinesisk artikkel, abstrakt brukt).
- Garg, V. K. & Nes, W. R. (1986). Occurrence of Delta 5-sterols in plants producing predominantly Delta 7-sterols: studies on the sterol compositions of six Cucurbitaceae seeds. *Phytochemistry*, **25**, 2591-2597.
- He, G., Liu, Y. & Qi, S. (1997). Some pharmacodynamic studies on *Luffa* saponin. *Huaxi Yaoxue Zazhi*, **12**, 76-78. (Kinesisk artikkel, abstrakt brukt).
- Joshi, S. S. & Shrivastava, R. K. (1978). Chemical examination of *Luffa cylindrica* seeds. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India, Section A Physical Sciences*, **48**, 211-214.
- Khajuria, A., Gupta, A., Garai, S. & Wakhloo, B. P. (2007). Immunomodulatory effects of two saponinogenins 1 and 2 isolated from *Luffa cylindrica* in Balb/C mice. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**, 1608-1612.
- Kirtikar, K. R., Basu, B. D. & Blatter, E. (1975). Indian medicinal plants. *Bishen Singh Mahendra Pal Singh*, Dehra Dun, **2**, 1129-1121.
- Liang, L., Liu, C., Li, G., Lu, L. & Cai, Y. (1997). Lucyoside Q, a triterpenoid saponin from leaves of *Luffa cylindrica* (L.) M. Roem. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, **6**, 225-227.
- Liang, L., Lu, L. & Cai, Y. (1994). Chemical components from leaves of *Luffa cylindrica* (III). *Huaxi Yaoxue Zazhi*, **9**, 209-210. (Kinesisk artikkel, abstrakt brukt).
- Liang, L., Lu, L. E. & Cai, Y. C. (1993). Chemical components from leaves of *Luffa cylindrica* Roem. *Yaoxue Xuebao*, **28**, 836-839. (Kinesisk artikkel, abstrakt brukt).
- Marr, K. L., Xia, Y.-M. & Bhattarai, N. K. (2005). Allozymic, morphological, phenological, linguistic, plant use, and nutritional data on wild and cultivated collections of *Luffa aegyptiaca* Mill. (Cucurbitaceae) from Nepal, Southern China, and northern Laos. *Economic Botany*, **59**, 137-153.
- Neuwinger, H. D. (1996). African ethnobotany: poisons and drugs : chemistry, pharmacology, toxicology. *Chapman & Hall*, London, 405-414.
- Ng, T. B., Chan, W. Y. & Yeung, H. W. (1993). The ribosome-inactivating, antiproliferative and teratogenic activities and immunoreactivities of a protein from seeds of *Luffa aegyptiaca* (Cucurbitaceae). *General Pharmacology*, **24**, 655-658.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.
- Parkash, A., Ng, T. B. & Tso, W. W. (2002). Isolation and characterization of luffacylin, a ribosome inactivating peptide with anti-fungal activity from sponge gourd (*Luffa cylindrica*) seeds. *Peptides (New York, NY, United States)*, **23**, 1019-1024.

- Poma, A., Miranda, M. & Spano, L. (1998). Differential response of human melanoma and Ehrlich ascites cells in vitro to the ribosome-inactivating protein luffin. *Melanoma Research*, **8**, 465-467.
- Sabo, H., Sadou, H., Saadou, M. & Leger, C.-L. (2005). Global chemical composition of grains and physicochemical characteristics of oils of *Luffa aegyptiaca* and *Luffa cylindrica* of Niger. *Journal de la Societe Ouest-Africaine de Chimie*, **10**, 119-133.
- Sutradhar, R. K., Huq, M. E. & Ahmad, M. U. (1994). Chemical constituents of the fruits of *Luffa cylindrica* (bitter variety). *Journal of the Bangladesh Chemical Society*, **7**, 87-91.
- Xiong, S., Fang, Z. & Zeng, X. (1994). Studies on the chemical constituents of *Luffa cylindrica* (L.) Roem. *Zhongguo Zhongyao Zazhi*, **19**, 233-234. (Kinesisk artikkel, abstrakt brukt).
- Xu, S., Hu, J., Tan, H. & Zhang, S. (2008). Effects of genotype and environment on vitamin C content and its heterosis in towel gourd fruits. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **88**.
- Yoshikawa, K., Arihara, S., Wang, J.-D., Narui, T. & Okuyama, T. (1991). Structures of two new fibrinolytic saponins from the seed of *Luffa cylindrica* Roem. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **39**, 1185-1188.

Bildereferanser

1. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Luffa_aegyptica.jpg, 02.05.09

MALLOTUS PHILIPPINENSIS



MALLOTUS PHILIPPINENSIS

Latinsk navn: *Mallotus philippinensis* Muell Arg. (*)

Familie: *Euphorbiaceae*

Synonym: *Croton philippensis* Lam. (Tropicos).

Burmesisk navn: Pothidin, Thaw-thidin .

Andre navn: Kamala, Glandulae Rottlerae (Nordal, 1963).

Litt om treet

Mallotus philippinensis er et lite tre med mange grener. Treet kjennetegnes ved at det har små, sirkelrunde og røde kjertler (glands) under bladene. Det har også blomsterbeger og svarte frø. Treet vokser i tropiske områder som India, Sri Lanka, Burma, Australia og Kina (Kirtikar *et al.*, 1975).

Tradisjonell bruk

Burma:

Kjertler av frukten ble brukt, og hadde en antatt anthelmintisk og laksativ effekt (Nordal, 1963). Frøene ble malt til en pasta og påført på sår og kuttskader (Kirtikar *et al.*, 1975).

India:

Kjertlene på frukten er stikkende, varmende, lakserende, anthelmintisk, sårlegende, rensende og heler magesår, tumor, bronkitt og sykdommer i abdomen (Ayurveda-retningen). Kjertler og hår på frukten er bitter, anthelmintisk, blodstillende, reduserer tarmsmerter, nyttig ved skabb, ringorm og andre hudsykdommer (Yunani-retningen). Roten ble malt og brukt ved reumatisme (Kirtikar *et al.*, 1975).

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Stammebark

Friedelin og en ny triterpen (kamaladiol-3-acetat) ble isolert fra stammebark ved bruk av kolonnekromatografi og silica gel. Strukturen ble karakterisert som 3 β -acetoksy-22 β -hydroksyolean-18-en (Nair and Rao, 1993).

En fytokjemisk screening av stammebarken har vist innhold av fenoliske forbindelser i heksanekstrakt. I kloroformekstrakt ble alkaloider, fenoliske grupper og steroider funnet, mens flavoner, fenoliske grupper, saponiner, steroider, sukker, tanniner og triterpener ble funnet i metanolekstrakt (Moorthy *et al.*, 2007).

Blader

Fra bladene til *M. philippinensis* har 15 kjente tanniner og relaterte forbindelser blitt isolert og karakterisert, ved sammenligning av deres fysikalske og spektrale data med kjente referanser (Saijo *et al.*, 1989).

Frukt

En fytokjemisk screening på pulver fra fruktveggen til *M. philippensis* har avdekket tilstedeværelse av karbohydrater, fytosteroider, tanniner, fenoliske forbindelser, proteiner, frie aminosyrer og flavonoider. I tillegg ble det registrert et høyt nivå av kalium (Thirumurugan *et al.*, 2008).

Planten

Furusawa *et al.* (2005) har rapportert tre nye flavonoider ved en videre undersøkelse av den acetonløselige delen av ekstraktet. Forbindelsene ble identifisert som 4'-hydroksyisorottlerin, kamalachalcon C og kamalachalcon D, sammen med kjente forbindelser som kamalachalcon A og B, isoallorottlerin, isorottlerin, 5,7-dihydroksy-8-metyl-6-prenylflavanon, 6,6-dimetylpyrano(2'',3'':7,6)-5-hydroksy-8-metylflavanon og rottlerin.

Biologiske studier

Laksaktiv og anthelmintisk effekt

Gupta *et al.* (1984) har undersøkt den lakserende og anthelmintiske effekten av harpiksen til *M. philippinensis* i rotter.

Materialer og metoder:

Mursteinsrøde pulver ble separert fra modne kapsler og ekstrahert med alkohol. En harpiksholdig substans (5-6 %), ble deretter skilt ut som bunnfall ved tilsetning av vann. Det ble laget en suspensjon av harpiksen i melk (20 mg/ml), for videre undersøkelser i voksne hannrotter (150-180 g).

Lakserende effekt:

Grupper på tre rotter ble holdt i separate bur etter å ha fastet fra kvelden før. Et tykt trekkpapi ble plassert under bunnen av hvert bur for å absorbere væske og samle feces. Bare vann var tillatt under forsøket. Kontrollgruppen fikk vehikkel, mens testgruppene fikk suspensjonen av harpiksen (120 mg/kg) oralt. Etter andre og tredje time ble papirene byttet ut, og områdene ble merket for måling av våt feces. Feces ble også undersøkt mikroskopisk for epitelceller og røde blodceller, for å se mulige uheldige effekter av harpiks på tarmen. Testene ble gjort to ganger med intervaller på fire dager.

Anthelmintisk aktivitet:

Ved mikroskopisk påvisning av egg i feces, ble rotter angrepet av *Taenia solium* isolert fra lokale dyrehus. 10 rotter ble vurdert for graden av alvorlighet ved bruk av en saltvannssuspensjon av fekale materialer og jodfarging. Eggene ble telt, og gjennomsnittsantallet for hver rotte ble bestemt etter 10 dager. Rottene ble deretter behandlet

med suspensjonen (120 mg/kg) i 10 dager, og mengde egg ble bestemt daglig. En annen gruppe med ni infiserte rotter ble også undersøkt. Rottene ble delt i tre grupper, hvorav gruppe 1 fikk vehikkel (kontroll), mens gruppe 2 og 3 fikk harpiks (60 og 120 mg/kg) på dag 1, 3, 5 og 7. Alle dyrene ble så ofret på den åttende dagen og undersøkt for døde/levende ormer i tarm og feces. Den anthelmintiske aktiviteten ble bestemt på grunnlag av prosentandel orm/mark som ble påvirket av harpiksen (eks. vekt av døde ormer i tarm og feces i forhold til den totale vekten av ormer).

Resultat:

Den lakserende effekten er vist i tabell 1. Et signifikant større område ble gjennomvåt av feces hos behandlede rotter i alle observasjonsperiodene. Vekten av våt feces hos behandlede rotter var signifikant høyere i hver observasjonsperiode, og var 3 ganger høyere enn kontrollgruppen. Mikroskopisk undersøkelse av fekale prøver viste ingen spor av epitelceller eller røde blodceller i behandlede rotter. Dette indikerer at harpiks ikke har noen uheldige effekter på tarmmucosa.

Tabell 1. Lakserende effekt av *M. philippinensis* i rotter.

	Gruppe	Timer etter administrasjon			Total
		2	3	4	
Vekt (mg) av våt feces	Kontroll rotter	0.31 ± 0.04	0.28 ± 0.03	0.30 ± 0.05	0.89 ± 0.01
Mean ± S.E.M.	Behandlede rotter	0.79 ± 0.08	1.27* ± 0.11	0.82* ± 0.09	2.88** ± 0.15
Område (cm ²) gjennomvåt i trekkpapi	Kontroll rotter	4.38 ± 0.32	5.33 ± 0.55	5.27 ± 0.62	14.98 ± 0.30
Mean ± S.E.M.	Behandlede rotter	13.11* ± 1.37	14.99* ± 0.18	9.65 ± 0.97	37.76** ± 1.56

Gjennomsnittsverdi signifikant forskjellig fra kontroll (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

Resultater fra den anthelmintiske undersøkelsen viste at gjennomsnittet av egg i feces var omtrent 5-10 per område, under kontrollperioden. Etter behandling ble det sett en betydelig vekst (12-15) for de første få dagene, og deretter en kraftig redusering til 0-2 egg per område ved den 10. dagen. I det andre forsøket ble det bare observert ormer i tynntarmen hos ubehandlede rotter. Hos behandlede rotter ble det derimot sett en økning av levende ormer i tykktarmen, og en økning av døde ormer i tynntarmen.

Anthelmintisk aktivitet

Fra en eldre studie i 1967 har vann-, alkohol- og eterekstrakt av pulverisert frukt fra *M. philippinensis* blitt testet for anthelmintisk aktivitet, både *in vitro* og *in vivo*. Innvollsormene som ble studert var *Moniezia expansa*, *Fasciolopsis buski*, *Ascaris lumbricoides*, *Hymenolepis nana* og *Hymenolepis diminuta*. Disse ble samlet på slakterhus fra tarmen til geit og sau, men også fra rotter. Metoden som ble benyttet har blitt beskrevet i tidligere studier av Srivastava *et al.* (1967).

I *in vitro* undersøkelser hadde alkohol og vannekstrakt en dødelig virkning på trematoder, men ikke på nematoder. Alkoholekstraktet var mest effektivt både *in vitro* og *in vivo*, mens vannekstraktet var minst effektivt. Det ble funnet at døden av ormene begynte 60 minutter etter påføring av alkohol og eterekstrakt ved konsentrasjonen 1:25, og 90 minutter etter påføring av vannekstrakt med samme konsentrasjon. Kymografiske studier viste at både rundorm og flatorm led en forbigående irritasjon av ekstraktene, mens bare rundormer viste kortvarig paralytisk effekt (Srivastava *et al.*, 1967).

Antifertilitetseffekt

I en studie har *M. philippinensis* og noen andre planter vist reduserende fertilitet, da det ble administrert ubehandlet til rotter og marsvin (Gujral *et al.*, 1960a). Ut fra dette funnet ble det gjort en mer detaljert studie, der noen ekstrakter og bestanddeler av *M. philippensis* ble studert for antifertilitetseffekt. Rottlerin, acetylrottlerin og andre fraksjoner av ekstraktene (kalt A-H) ble laget som en emulsjon, og foret oralt til fertile albino hann- og hunnrotter under forsøket.

Studien viste at rottlerin var åpenbart den aktive forbindelsen. Dosene på 840 mg/kg og 200 mg/kg hindret parring 100 % hos dyrene, og antallet rotter som ble ubefruktet var derfor 100 %. Rottlerin i en mindre dose (10 mg/kg), var også 100 % effektiv i 10 dager. Det ble sett at fraksjoner med effekt innholdt rottlerin (F, G, H og I), mens fraksjoner uten rottlerin (D og E) var inaktive. Acetylrottlerin hindret parring 100 % ved dosen 350 mg/kg, men den ubefruktede prosentandelen ble redusert til 67 % ved dosen 200 mg/kg (Gujral *et al.*, 1960b).

I en annen studie har Thakur *et al.* (2005) undersøkt bivirkninger av eterekstrakt fra *M. philippinensis* frø på forskjellige reproduktive parametre hos hunnrotter. Av frøekstraktet ble dosene 50, 75 og 100 mg/kg kroppsvekt benyttet, og dyrene ble foret i 30 dager.

Studien demonstrerte at frøekstrakt kunne redusere sirkulerende nivåer av gonadotropinhormoner, steroidhormoner og derved forskjellige reproduktive parametre hos behandlede rotter. En høy dose av ekstraktet på 100 mg/kg kroppsvekt reduserte både FSH og LH nivåene, men også serumnivået av østradiol. Relativ vekt av ovarie og uterus ble også redusert, ved sammenligning med kontrollen. Ingen endringer ble observert for de lave dosene. I den kvalitative analysen ble det observert en reduksjon i utviklede follikler og en økning av atretiske follikler for høydosen (100 mg/kg kroppsvekt). En signifikant reduksjon i antallet ovulerte egg, implantasjoner og graviditet per dyr ble også sett for dosene 75 og 100 mg/kg kroppsvekt (Thakur *et al.*, 2005).

Antibakteriell aktivitet

Moorthy *et al.* (2007) har evaluert den antibakterielle aktiviteten av *M. philippinensis* på grunnlag av mengden sekundære metabolitter, som ble funnet fra den fytokjemiske screeningen (se kjemiske studier). Metanolekstrakt (100, 75 og 50 mg/ml) av stammebark ble eluert ved bruk av kolonnekromatografi. Konsentrasjonene på 5, 2.5, 1.25 og 0.625 mg/ml ble deretter testet for antibakteriell effekt ved Cup-plate metoden, hvor diameter av hemningssone var et mål på selve aktiviteten. De patogene bakteriene inkluderte gram-negative bakterier

som *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* og en gram-positiv bakterie *Bacillus subtilis*.

Det viste seg at alle fraksjonene for kloroform og metanol i forholdet 8:2 hadde aktivitet mot *E. coli* (19, 20, 25 og 28 mm), etterfulgt av *B. subtilis* (18, 18, 20 og 22 mm) ved konsentrasjonene 0.625, 1.25, 2.5, og 5 mg/ml. *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* og *S. typhi* viste bare aktivitet ved en høyere konsentrasjon av de eluerte ekstraktene (2.5 og 5 mg/ml) (se tabell 2).

Tabell 2. Antibakteriell aktivitet ved kolonne eluering med kloroform:metanol (8:2) av barken til *M. philippinensis*.

Mikroorganisme	Konsentrasjon (mg/ml)				Standard (10 µg/ml)
	5	2.5	1.25	0.625	
<i>Escherichia coli</i>	28	25	20	19	28 (Norfloxacin)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24	23	-	-	22 (Ciprofloxacin)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	12	-	-	20 (Tobramycin)
<i>Salmonella typhi</i>	17	13	-	-	30 (Ciprofloxacin)
<i>Bacillus subtilis</i>	22	20	18	18	24 (Ampicillin)

Antioksidant aktivitet

En studie har evaluert forskjellige ekstrakter av *M. philippinensis* frukt og bark for dets totale antioksidant aktivitet, antiradikal aktivitet mot DPPH og reduserende evne. Den totale antioksidant kapasiteten ble bestemt i henhold til Trolox ekvivalent antioksidant aktivitet (TEAC), uttrykt som mmol Trolox ekvivalent/g ekstrakt. Det totale innholdet av fenoler og kondenserte tanniner i ekstraktene ble også bestemt.

Studien viste at ekstraktet av barken hadde størst antiradikal aktivitet og reduserende evne. Den totale antioksidant aktiviteten var 5.27 mmol Trolox/g, og var omtrent 6 ganger høyere enn frukten (0.506 mmol Trolox/g). Innholdet av fenoler ble funnet å være 541 mg/g, mens innholdet av tanniner, uttrykt som absorbanseenheter per mg ved 500 nm, var 0.412. Ut fra studien var aceton det mest velegnede løsningsmidlet for ekstraksjon av antioksidative forbindelser fra frukten (Arfan *et al.*, 2007).

Antiinflammatorisk og anti-allergisk effekt

Nitrogenoksid (NO) produseres av aktiverte makrofager, og spiller en sentral rolle ved inflammatoriske og immunitetsreaksjoner. Imidlertid kan en overdreven produksjon av NO føre til vevsskader, og har blitt observert ved inflammatoriske sykdommer som reumatoid artritt. En hemming av slik aktivitet er av betydelig medisinsk interesse for å kontrollere forskjellige akutte og kroniske inflammatoriske sykdommer (Daikonya *et al.*, 2002). Hemmende effekt på NO-produksjonen av aktiverte makrofager har blitt observert av acetonekstrakt fra *M. philippensis* frukt. Videre undersøkelser avslørte to floroglucinol derivater, mallotophilippen A og B, som viste en sterkere hemmende effekt på NO-produksjonen enn quercetin. En hemmende effekt på iNOS ble også observert. Forsøkene ble foretatt på murine makrofage cellelinjer, som ble aktivert av lipopolysakkarider (LPS) og

rekombinant mus interferon- γ (IFN- γ). Derivatene ble også funnet å hemme Compound 48/80-indusert histamin frigjøring fra peritoneale mastceller i rotter (Daikonya *et al.*, 2002).

Tre nye chalconderivater (mallotophilippens C, D og E) isolert fra frukten til *M. philippinensis*, har også vist hemmende effekt på NO og iNOS ved bruk av samme cellelinje-metode. Derivatene kunne også hemme COX-2, IL-6 og IL-1 β mRNA uttrykk doseavhengig (Daikonya *et al.*, 2004).

Toksikologiske studier

Ingen studier funnet

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Studien utført av Gupta *et al.* (1984) har avdekket lakserende effekt av harpiks isolert fra *M. philippinensis*. En oral dose (120 mg/kg) gitt til rotter resulterte til et større område med feces, og med en masse som etter hvert ble 3 ganger større enn kontrollgruppen. Mikroskopisk undersøkelse av fekale prøver indikerte ingen uheldige effekter av harpiksen på tarmmucosa.

Fra samme studie ble også anthelmintisk effekt rapportert. En melksuspensjon av harpiksen gav kraftig reduksjon av egg i feces fra 5-10 per område, til 0-2 per område. Hos behandlede rotter ble det også sett en økning av mengden døde ormer i tynntarmen, og en økning av levende ormer i tykktarmen. Dette tyder på at harpiksen har en ormedrepende virkning, og en lakserende effekt som bortviser dem. En annen studie har også rapportert anthelmintisk aktivitet, med virkning på trematoder og ikke nematoder (Srivastava *et al.*, 1967). Det ble påvist at alkoholekstrakt av frukten var mest effektiv både *in vitro* og *in vivo*.

Antifertilitetsaktivitet ble bekreftet tidlig i en studie fra 1960. Gujral *et al.* (1960b) har i sin studie vist at rottlerin var åpenbart den aktive forbindelsen, hvor 100 % infertilitet ble observert av dosene på 840 mg/kg og 200 mg/kg. En mindre dose på 10 mg/kg, var også 100 % effektiv i 10 dager. Videre ble det sett at fraksjoner med effekt innholdt rottlerin (F, G, H og I), mens fraksjoner uten rottlerin (D og E) var innaktive.

Eterekstrakt har også vist å påvirke reproduktive parametre hos hunnrotter, med reduserte nivåer av FSH, LH og østradiol. Reduksjon i antallet ovulerte egg, implantasjoner og graviditet per dyr, ble også observert ved behandling med høye doser (75 og 100 mg/kg kroppsvekt). Forskningsgruppen antyder at frøekstraktet har redusert serumnivåene av gonadotropiner ved å påvirke hypothalamus/hypofyse-aksen. Reduserte nivåer av FSH og LH kan ha bidratt til unormale nivåer av steroidhormoner, som resulterer til de forskjellige resultatene (Thakur *et al.*, 2005).

Antibakteriell aktivitet har blitt rapportert av Moorthy *et al.* (2007). Metanolekstrakt av *M. philippinensis* og dets elueringsfraksjoner med kloroform hadde god aktivitet ovenfor *E. coli*

og *B. subtilis*. Høye konsentrasjoner viste også effekt mot *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* og *S. typhi*.

Antiradikal og antioksidant aktivitet av acetonekstrakt fra frukt og bark har blitt påvist å være høy, sammenlignet med andre planter. Spesielt viktig er aktiviteten i barken sammenlignet med frukten, hvor det antas å være 6 ganger høyere. Denne forskjellen kommer av det høye innholdet av totale fenoler og kondenserte tanniner i barken (Arfan *et al.*, 2007).

To floroglucinol derivater og tre chalconderivater isolert har vist å ha hemmende effekter på NO-produksjonen. Mekanismene ser ut til å være en undertrykkelse av iNOS mRNA uttrykk, og cellulære mekanismer som deriblant involverer inaktivering av kjernefaktor kappa B (NF-KB). En videre studie av disse derivatene kan derfor bidra til mulig opphav av nye legemidler, som kan brukes for å kontrollere akutte og kroniske inflammatoriske sykdommer. De to floroglucinol derivatene hemmet også histaminfrigjøring fra mastceller. Dette kan være forbundet med den hemmende effekten på NO-produksjonen (Daikonya *et al.*, 2004, Daikonya *et al.*, 2002).

Tradisjonell bruk av planten som lakserende middel har blitt bekreftet i en studie fra 1984, der harpiks ble funnet å være ansvarlig for effekten. Ingen andre studier på lakserende effekt har blitt funnet. Antibakteriell, anthelmintisk og antiinflammatorisk effekt av *M. philippinensis* fra biologiske studier, kan støtte de tradisjonelle bruksområdene ved behandling av sår, magesår, tumor og bronkitt. Ingen toksikologiske studier har blitt funnet, og planten bør derfor ikke anbefales til allmenne bruk.

Referanser

- Arfan, M., Amin, H., Karamac, M., Kosinska, A., Shahidi, F., Wiczowski, W. & Amarowicz, R. (2007). Antioxidant activity of extracts of *Mallotus philippinensis* fruit and bark. *Journal of Food Lipids*, 14, 280-297.
- Daikonya, A., Katsuki, S. & Kitanaka, S. (2004). Antiallergic agents from natural sources 9. Inhibition of nitric oxide production by novel chalcone derivatives from *Mallotus philippinensis* (Euphorbiaceae). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 52, 1326-1329.
- Daikonya, A., Katsuki, S., Wu, J.-B. & Kitanaka, S. (2002). Anti-allergic agents from natural sources (4): Anti-allergic activity of new phloroglucinol derivatives from *Mallotus philippensis* (Euphorbiaceae). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 50, 1566-1569.
- Furusawa, M., Ido, Y., Tanaka, T., Ito, T., Nakaya, K.-i., Ibrahim, I., Ohyama, M., Iinuma, M., Shirataka, Y. & Takahashi, Y. (2005). Novel, complex flavonoids from *Mallotus philippensis* (Kamala tree). *Helvetica Chimica Acta*, 88, 1048-1058.
- Gujral, M. L., Varma, D. R. & Sareen, K. N. (1960a). Oral contraceptives. I. Antifertility effect of some indigenous drugs. *Indian Journal of Medical Research (1913-1988)*, 48, 46-51.
- Gujral, M. L., Varma, D. R., Sareen, K. N. & Roy, A. K. (1960b). Oral contraceptives. II. Antifertility effect of *Mallotus philippinensis*. *Indian Journal of Medical Research (1913-1988)*, 48, 52-58.
- Gupta, S. S., Verma, P. & Hishikar, K. (1984). Purgative and anthelmintic effects of *Mallotus philippinensis* in rats against tape worm. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 28, 63-66.
- Kirtikar, K. R., Basu, B. D. & Blatter, E. (1975). Indian medicinal plants. *Bishen Singh Mahendra Pal Singh*, Dehra Dun, 3, 2267-2270.
- Moorthy, K., Srinivasan, K., Subramanian, C., Mohanasundari, C. & Palaniswamy, M. (2007). Phytochemical screening and antibacterial evaluation of stem bark of *Mallotus philippinensis* var. *Tomentosus*. *African Journal of Biotechnology*, 6, 1521-1523.
- Nair, S. P. & Rao, J. M. (1993). Kamaladiol-3-acetate from the stem bark of *Mallotus philippinensis*. *Phytochemistry*, 32, 407-409.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, 25, 155-185.
- Saijo, R., Nonaka, G., Nishioka, I., Chen, I. S. & Hwang, T. H. (1989). Tannins and related compounds. LXXXVIII. Isolation and characterization of hydrolyzable tannins from *Mallotus japonicus* (Thunb.) Mueller-Arg. and *M. philippinensis* (Lam.) Mueller-Arg. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 37, 2940-2947.
- Srivastava, M. C., Singh, S. W. & Tewari, J. P. (1967). Anthelmintic activity of *Mallotus philippinensis*-kambila powder. *The Indian journal of medical research*, 55, 746-748.
- Thakur, S. C., Thakur, S. S., Chaube, S. K. & Singh, S. P. (2005). An etheral extract of Kamala (*Mallotus philippinensis* (Moll.Arg) Lam.) seed induce adverse effects on reproductive parameters of female rats. *Reproductive Toxicology*, 20, 149-156.
- Thirumurugan, V., Balu, S., Rajan, S., Sethuraman, M., Mukherjee, P. K. & Badami, S. (2008). Pharmacognostical and preliminary phytochemical studies on the fruit wall powder of *Mallotus philippensis* (Lam.) Muell.-Arg. *Geobios (Jodhpur, India)*, 35, 17-20.

Bildereferanser

1. http://www.flickr.com/photos/dinesh_valke/2642064030/, 02.05.09
2. http://www.flickr.com/photos/dinesh_valke/2642064030/, 02.05.09

(*) Referansekommentar:

Søk i ITIS og Tropicos gav navnet *Mallotus philippensis* (Lam.) Muell. Arg.

MOMORDICA COCHINCHINENSIS



MOMORDICA COCHINCHINENSIS

Latinsk navn: *Momordica cochinchinensis* Spreng.

Familie: *Cucurbitaceae*

Burmesisk navn: Taw-thabut, Samon-nwe.

Litt om planten

Momordica cochinchinensis er en kraftig slyngplante som klatrer på trær. Den har en flerårig rotknoll, får røde kjøttrike frukter og har tallrike frø. Planten vokser i store deler av India, Kina og Filippinene (Kirtikar *et al.*, 1975).

Tradisjonell bruk

Burma:

Frukten ble brukt som laksativa, og frøene ble brukt ved fødsel (Nordal, 1963).

India:

Frukten virker lakserende, og frøene ble brukt mot hoste og lidelser i brystet (Kirtikar *et al.*, 1975).

Kina:

Offisielt listet i den kinesiske farmakopé, der frukten ble brukt som behandling mot hoste, faryngitt og som lakserende middel. Frøene ble brukt mot magesår, byller, endetarmsfistel og utslett (Tang and Eisenbrand, 1992). Frøene ble også brukt ved behandling av tumor og obstruksjoner i lever og milt (Kirtikar *et al.*, 1975).

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Røtter:

Fra roten til *M. cochinchinensis* ble tre saponiner isolert, og betegnet som momordin I, II og III. Disse ble karakterisert som oleanolsyre 3-O- α -L-arabinopyranosyl(1 \rightarrow 3)- β -D-glukoronopyranosid (momordin I), 28-O- β -D-glukopyranosid av momordin I (momordin II) og 3 β -hydroksy-11 α , 12 α -epoksy-olean-28, 13-olid 3-O- α -L-arabinopyranosyl(1 \rightarrow 3)- β -D-glukoronopyranosid (momordin III) (Iwamoto *et al.*, 1985a).

Ti mindre saponiner og to kjente saponiner (momordin I og II), ble isolert fra vannholdig metanolekstrakt av tørkede røtter. Disse ble betegnet som momordin Ia, Ib, Ic, Id, Ie, IIa, IIb, IIc, IId og IIe (Kawamura *et al.*, 1988).

Frø:

To saponiner, momordica saponin 1 og momordica saponin 2, har blitt isolert og karakterisert av frøene (Iwamoto *et al.*, 1985b).

En ny pentasyklisk triterpenoid ester (3,29-di-O-(p-metoksybenzoylmultiflora-8-en-3 α ,29-diol-7-on), ble isolert og identifisert fra frøene ved bruk av spektroskopiske metoder og X-ray krystallografi (De Shan *et al.*, 2001).

M. cochinchinensis frøkappe har blitt rapportert å innholde 22 % fettsyre, deriblant 32 % oljesyre, 29 % palmitinsyre og 28 % linolsyre. Frøene inneholdt 60.5 % stearinsyre, 20 % linolsyre, 9 % oljesyre og 5-6 % palmitinsyre (Ishida *et al.*, 2004).

Frukt:

Innholdet av karotenoid pigmenter har blitt undersøkt i frukt ved hjelp av HPLC. Foruten β -karoten, har innholdet av lycopen blitt rapportert å være spesielt høyt (Aoki *et al.*, 2002, Ishida *et al.*, 2004, Vuong *et al.*, 2006).

*Biologiske studier***Ribosominaktiverende proteiner**

En ny type I ribosominaktiverende protein (RIP) kalt cochinin B, ble isolert fra *M. cochinchinensis* frø av Chuethong *et al* (2007). Proteinet hadde en molekylær vekt på 28 kDa, og hadde en N-terminal aminosyresekvens som lignet sekvensene til type I RIPs fra andre *Momordica* arter. Ved undersøkelse på proteinsyntese i cellefrie kanin retikulocyt lysatsystem, ble det funnet en konsentrasjonsverdi for 50 % hemming (IC₅₀) på 0.36 nM. I tillegg ble N-glykosidase aktivitet observert. Cochinin B ble videre undersøkt for cytotoxisk og antiproliferativ aktivitet. Resultatene viste at konsentrasjonen på 1.54 μ M, førte til at levedyktigheten til Vero celler ble redusert til 87.6 %. IC₅₀-veridien var henholdsvis 16.9, 114 og 574 for HeLa (human cervical epithelial carcinoma cell), HEK293 (human embryonic kidney cell) og NCI-H187 (human small cell lung cancer cell) (Chuethong *et al.*, 2007).

Fra en tidligere studie i 1989, har også et ribosominaktiverende protein blitt rapportert fra frøene. Momorcochin S var et glykoprotein med en molekylvekt på omtrent 30 kDa. Dette proteinet viste seg å ha en selektiv immunotoksisk effekt på målceller, med lave bivirkninger for mus (Bolognesi *et al.*, 1989)

Hemmende aktivitet på tumorvekst og angiogenese

I en studie ble vannekstrakt av frukt testet både *in vivo* og *in vitro* for antitumor aktivitet. Vannekstraktet på to forskjellige doser (0.25 mg/10 μ l/g og 0.75 mg/10 μ l/g kroppsvekt) ble gitt oralt en gang daglig til Balb/c mus, som allerede var inokulert med colon 26-20 adenocarcinoma celler. Etter syv dager ble det observert en redusert kroppsvekt, men det var ingen forskjell mellom de to behandlede gruppene og kontrollgruppen. En signifikant

redusering i estimert tumorvolum ble derimot observert. Veksthastigheten av tumor ble hemmet med 23.6 % for høydosegruppen og 1.5 % for lavdosegruppen, sammenlignet med kontrollgruppen. Histologisk og immunohistokjemisk forsøk ved bruk av faktor VIII som markør, viste at vannekstraktet reduserte vaskulær tetthet. Dette indikerte at det hemmet tumor-indusert neovaskularitet *in vivo*. I tillegg hemmet vannekstraktet celleprofilering i to cellemodeller (colon 26-20 celler og HepG2 celler) på en konsentrasjonsavhengig måte. Den aktive forbindelsen ble ikke identifisert, men bekreftet som et protein med en molekylær vekt på 35 kDa. (Tien *et al.*, 2005).

Hypoglykemisk aktivitet

En gruppe forskere i Bangladesh har isolert to glykosider av rota til *M. cochinchinensis*, og undersøkt dem for hypoglykemisk aktivitet. Det ene glykosidet MG-1 inneholdt glukose, mens det andre MG-2 inneholdt glukose og arabinose. Begge glykosidene ble testet både i normal og streptozotocin-indusert diabetiske rotter.

Resultatene indikerte at begge forbindelsene hadde signifikant reduserende effekt i blodglukosenivå, både hos normal og streptozotocin-indusert diabetiske rotter ved en dose på 25 mg/kg. Ingen effekt ble observert ved dosene 5 mg/kg og 15 mg/kg (Reza Ul *et al.*, 1986). Resultatene er vist i tabell 1.

Tabell 1. Hypoglykemisk aktivitet av glykosidene MG-1 og MG-2 (oralt) på streptozotocin-indusert diabetiske rotter.

Forbindelse Dose	Blodglukosenivå mg %, M±S.D. (7 timer etter administrasjon)		% lavere	t verdi*
	Ubehandlede diabetiske grupper (kontroll). N=6	Behandlede diabetiske grupper. N=6		
MG-1 25 mg/kg	183.5 ± 1.64 (184.5, 182.5, 184, 185.5, 181, 183)	142.8 ± 1.94 (140.5, 142.5, 145.5, 143, 141, 144.5)	22.17 %	39.40
MG-2 25 mg/kg	190.6 ± 3.05 (189, 190, 193, 192.5, 193.5, 185.5)	164.83 ± 1.28 (163, 166.5, 165, 164.5, 166, 164)	13.52 %	19.08

*t-verdi for 10 frihetsgrader (DF) ved 5 % signifikansnivå ($P=0.0$) 5 er 2.228.

Immunmodulerende aktivitet

Tsoi *et al.* (2004) har tidligere isolert en chymotrypsin spesifikk proteasehemmer (MCoCI) av frø, fra den tradisjonelle kinesiske medisinsplanter *M. cochinchinensis*. Siden det er et nært forhold mellom proteasehemmere og immunsystemet, ble det interessant å undersøke om MCoCI har effekt på forskjellige typer av celler i immunsystemet (Tsoi *et al.*, 2006).

BALB/c mus, seks uker gamle, ble brukt i forsøket. De forskjellige typene av celler som ble undersøkt inkluderte splenocytter, milt lymfocytter, beinmargceller, neutrofiler og makrofager.

Studien viste at MCoCI stimulerte proliferasjonen av splenocytter med 44 %, ved en konsentrasjon på 100 µg/ml. Denne effekten var lavere enn for Concanavalin A (en velkjent mitogen for splenocytter), mens økningen på produksjonen av IL-2 i splenocytter var høyere. En tofaset effekt på veksten av lymfocytter ble observert både for MCoCI og Con A. MCoCI var mindre potent og en høyere konsentrasjon måtte til for å oppnå maksimal stimulering. IL-2 er en av cytokinene for lymfocytt aktivering, og det ble sett at MCoCI kunne stimulere produksjonen av IL-2 slik som i splenocytter. På beinmargceller stimulerte MCoCI signifikant proliferasjonen, og hadde en effekt som samsvarte med Con A. MCoCI ble videre funnet å hemme produksjonen av H₂O₂ i neutrofiler med 82 %. Effekten var mer potent enn proteasehemmerne aprotinin og SBTI, som hadde en maksimal hemming på henholdsvis 36 % og 25 %. På makrofager stimulerte MCoCI veksten med omtrent 39 % ved en konsentrasjon på 12.5 µg/ml. MCoCI hemmet i tillegg H₂O₂ produksjonen doseavhengig i makrofager, på tilsvarende måte som neutrofiler (Tsoi *et al.*, 2006).

Adjuvanseffekt av frøkstrakt på immunresponsen til ovalbumin i mus

Omfattende undersøkelser på utviklingen av nye vaksineadjuvans har blitt gjort, men fremdeles er aluminiumsalt den eneste registrerte adjuvansen for mennesker og veterinærvaksiner. Den er trygg i bruk, men har også begrensninger som kort varighet av antistoffrespons, svak cellemediert immunitet og danning av IgE antistoff (Xiao *et al.*, 2007). På bakgrunn av informasjon om folkemedisinsk bruk og fra studier, har en gruppe forskere kommet fram til en hypotese om at ekstraktet av *M. cochinchinensis* frø kan ha egenskaper som adjuvans og øke immunresponsen til antigener. Hypotesen ble utført på 30 hunnmus, som var fem uker gamle. Musene ble delt i fem grupper og dyrene ble injisert subkutan med en saltkonsentrasjon, som inneholdt 10 µg ovalbumin (OVA). Hver gruppe fikk deretter enten 0, 10, 50 og 100 µg ekstrakt eller 50 µg aluminium hydroksydgel (AL-gel) (utgjorde standard). Resultatene indikerte at frøkstrakt sammen med OVA, kunne signifikant indusere høyere spesifikk antistoffproduksjon enn OVA alene. Denne effekten ble observert å være doseavhengig, og en lignende adjuvanspotens som AL-gel ble sett ved en dose på 50 µg. Forsøket demonstrerte at ekstraktet og AL-gel kunne fremme produksjonen av både IgG₁ og IgG_{2a}, der AL-gel favoriserte IgG₁ og ekstraktet IgG_{2a}. Frøkstrakt blandet med OVA gav også en forsterket splenocytt proliferativ respons på Concanavalin A, lipopolysakkarider (LPS) og OVA, enn OVA immunisert alene eller blandet med Al-gel. I tillegg viste ekstraktet lav hemolytisk aktivitet og var trygg for lokal injeksjon (Xiao *et al.*, 2007).

Antioksidant aktivitet

Chymotrypsin spesifikk proteasehemmer (MCoCI) isolert fra frø, har blitt evaluert for antioksidativ aktivitet. Primær rotte-hepatocyttsystem ble anvendt som metode, og tert-butyl hydroperoksid (t-BHP) ble brukt for å indusere oksidativ stress. Celleviabilitet, mengde av lipidperoksidering, nivåer av redusert glutation (GSH) og oksidert glutation (GSSG) sammen med aktiviteter av fire forskjellige antioksidantenzymmer (katalase, superoksid dismutase (SOD), glutation-S-transferase (GST) og glutation reduktase (GR)) ble undersøkt.

Resultatene tydet på at MCoCI har antioksidative egenskaper. En forbehandling av hepatocytter med MCoCI i 24 timer, viste seg å reversere t-BHP-indusert celledød doseavhengig. Ved en dose på 100 µg/ml kunne MCoCI gjeninnsette cellelevbarheten fra 18 % til 91 %. Økt lipidperoksidering, redusert intracellulær GSH innhold og økt GSSG nivå induert av t-BHP (500 µg/ml), ble også reversert ved en forbehandling med MCoCI. En økning av GST og SOD på henholdsvis 60 og 20 % ble observert etter inkubasjon av hepatocytene med MCoCI (100 µg/ml). Ingen forandringer ble observert for aktivitetene til GR og katalase (Tsoi *et al.*, 2005).

Trypsin hemmende aktivitet

Flere trypsin hemmere har blitt avdekket fra *M. cochinchinensis* frø. Disse har forskjellige molekylvekt, spesifikk trypsin hemmende aktivitet og N-terminal aminosyrefrekvens (Huang *et al.*, 1999, Wong *et al.*, 2004)

Toksikologiske studier

Abortfremkallende aktivitet

Fra rotknoll av *M. cochinchinensis*, har Yeung *et al.* (1987) isolert et glykoprotein kalt momorcochin ved bruk av ionerbytterkromatografi. Dette proteinet viste seg å være abortfremkallende da det ble testet på mus. Studien viste også at momorcochin lignet mye på tidligere abortfremkallende proteiner, isolert fra andre *Cucurbitaceae* arter.

DISKUSJON OG KONKLUSJON

De kjemiske studiene viser at saponiner er hovedbestanddelen i roten til *M. cochinchinensis*. I tillegg er det viktig å legge merke til innholdet av lycopene i frukten, som er rapportert å være mye høyere enn hos andre kjente frukter og grønnsaker (Aoki *et al.*, 2002).

Vannekstrakt av frukt har blitt rapportert å ha antitumor effekt. Denne effekten kommer trolig av et protein med en molekylvekt på 35 kDa, som er under videre forskning. Mekanismen for antitumor aktivitet ble antydning å være involvert i den nekrotiske retningen. Proteinene reduserte også vaskulær tetthet, som indikerer at det hemmer tumor-indusert neovaskularitet *in vivo*. En mulig mekanisme til reduksjonen av tumor neovaskularisering, kan involvere hemming av mitogenaktivert protein (MAP) kinase og oppregulering av cellyklus repressor p21^{waf1/cip1} i endotelceller (Tien *et al.*, 2005)

En studie har indikert hypoglykemisk aktivitet av to glykosider (MG-1 og MG-2) fra røttene, der MG-1 var mer aktiv enn MG-2. Denne potensen skyldes at MG-1 inneholder bare glukose, mens MG-2 har både glukose og arabinose, som gjør det mindre gjennomtrengelig gjennom biologiske membraner. Begge glykosidene har oleanolsyre som aglykon (Reza Ul *et al.*, 1986).

Type 1 RIPs er enkel-kjedet, har molekylvekt mellom 26-30 kDa og er i stor grad basisk. I tillegg kan det hemme proteinsynteser i et cellefritt system og utøve N-glykosidase aktivitet (Chuethong *et al.*, 2007). Slike proteiner har blitt rapportert av *M. cochinchinensis* frø, og lignet på RIPs fra andre Momordica arter. Momorcochin-S og Cochinin-B hadde begge potente anti-tumor effekter på mange tumorcellelinjer, og videre studier kan derfor muligens gi opphav til et nytt terapeutisk middel for behandling av karsinomer.

Tsoi *et al.* (2004) har tidligere isolert en chymotrypsin spesifikk proteasehemmer (MCoCI) av frø, og senere undersøkt dens effekt på forskjellige typer celler i immunsystemet (Tsoi *et al.*, 2006). MCoCI kunne stimulere proliferasjonen av forskjellige celler i immunsystemet, som splenocytter, milt lymfocytter og beinmargsceller på en måte som lignet Concavalin A. Dannelsen av hydrogenperoksid i neutrofiler og makrofager ble også undertrykket. Økt nivå av IL-2 kan være en av grunnene for disse immunstimulerende og antiinflammatoriske effektene (Tsoi *et al.*, 2006).

MCoCI har også blitt rapportert å ha antioksidative egenskaper (Tsoi *et al.*, 2005). Forbehandling av hepatocytter med MCoCI har demonstrert en signifikant reversering av t-BHP- induert celleskade, lipidperoksidering, GSH og GSSG. En økning av GST og SOD ble også observert. Tsoi *et al.* (2005) antyder at det kommer av den radikalfangende effekten, eller gjennom en forsterkning av antioksidant enzymer.

Den tradisjonelle bruken av *M. cochinchinensis* som lakserende middel, har ikke blitt bekreftet i vitenskapelige studier. Studier av Tien *et al.* (2005), Bolognesi *et al.* (1989), Chuethong *et al.* (2007) og Tsoi *et al.* (2005) støtter derimot plantens tradisjonelle bruk i Kina ved behandling av tumor og obstruksjoner i lever og milt. Studien på immunmodulerende effekt kan støtte tradisjonell bruk mot hoste, faryngitt, magesår og lidelser i brystet. Resultatet fra en eldre studie (1987) har indikert abortfremkallende aktivitet, og planten bør derfor brukes med forsiktighet. Flere nye toksikologiske studier er imidlertid nødvendig, før man trygt kan anbefale det som bruk.

Referanser

- Aoki, H., Kieu, N. T. M., Kuze, N., Tomisaka, K. & Van Chuyen, N. (2002). Carotenoid pigments in GAC fruit (*Momordica cochinchinensis* Spreng). *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **66**, 2479-2482.
- Bolognesi, A., Barbieri, L., Carnicelli, D., Abbondanza, A., Cenini, P., Falasca, A. I., Dinota, A. & Stirpe, F. (1989). Purification and properties of a new ribosome-inactivating protein with RNA N-glycosidase activity suitable for immunotoxin preparation from the seeds of *Momordica cochinchinensis*. *Biochimica et Biophysica Acta, General Subjects*, **993**, 287-292.
- Chuethong, J., Oda, K., Sakurai, H., Saiki, I. & Leelamanit, W. (2007). Cochinin B, a novel ribosome-inactivating protein from the seeds of *Momordica cochinchinensis*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **30**, 428-432.
- De Shan, M., Hu, L. H. & Chen, Z. L. (2001). A new multiflorane triterpenoid ester from *Momordica cochinchinensis* Spreng. *Natural Product Letters*, **15**, 139-145.
- Huang, B., Ng, T. B., Fong, W. P., Wan, C. C. & Yeung, H. W. (1999). Isolation of a trypsin inhibitor with deletion of N-terminal pentapeptide from the seeds of *Momordica cochinchinensis*, the Chinese drug mubiezhi. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **31**, 707-715.
- Ishida, B. K., Turner, C., Chapman, M. H. & McKeon, T. A. (2004). Fatty Acid and Carotenoid Composition of Gac (*Momordica cochinchinensis* Spreng) Fruit. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **52**, 274-279.
- Iwamoto, M., Okabe, H. & Yamauchi, T. (1985a). Studies on the constituents of *Momordica cochinchinensis* Spreng. II. Isolation and characterization of the root saponins, momordins I, II and III. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **33**, 1-7.
- Iwamoto, M., Okabe, H., Yamauchi, T., Tanaka, M., Rokutani, Y., Hara, S., Mihashi, K. & Higuchi, R. (1985b). Studies on the constituents of *Momordica cochinchinensis* Spreng. I. Isolation and characterization of the seed saponins, momordica saponins I and II. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **33**, 464-478.
- Kawamura, N., Watanabe, H. & Oshio, H. (1988). Saponins from roots of *Momordica cochinchinensis*. *Phytochemistry*, **27**, 3585-3591.
- Kirtikar, K. R., Basu, B. D. & Blatter, E. (1975). Indian medicinal plants. *Bishen Singh Mahendra Pal Singh*, Dehra Dun, **2**, 2 ed., 1135-1137.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.
- Reza Ul, J., Jabbar, A. & Hasan, C. M. (1986). Hypoglycemic activities of the glycosides of *Momordica cochinchinensis*. *Journal of Bangladesh Academy of Sciences*, **10**, 25-30.
- Tang, W. & Eisenbrand, G. (1992). Chinese drugs of plant origin. *Springer Verlag*, Berlin, 665-668.
- Tien, P. G., Kayama, F., Konishi, F., Tamemoto, H., Kasono, K., Hung, N. T. K., Kuroki, M., Ishikawa, S.-E., Van, C. N. & Kawakami, M. (2005). Inhibition of tumor growth and angiogenesis by water extract of Gac fruit (*Momordica cochinchinensis* Spreng). *International Journal of Oncology*, **26**, 881-889.
- Tsoi, A. Y.-K., Ng, T.-B. & Fong, W.-P. (2005). Antioxidative effect of a chymotrypsin inhibitor from *Momordica cochinchinensis* (Cucurbitaceae) seeds in a primary rat hepatocyte culture. *Journal of Peptide Science*, **11**, 665-668.
- Tsoi, A. Y.-K., Ng, T.-B. & Fong, W.-P. (2006). Immunomodulatory activity of a chymotrypsin inhibitor from *Momordica cochinchinensis* seeds. *Journal of Peptide Science*, **12**, 605-611.
- Tsoi, A. Y. K., Wong, R. C. H., Ng, T.-B. & Fong, W.-P. (2004). First report on a potato I family chymotrypsin inhibitor from the seeds of a Cucurbitaceous plant, *Momordica cochinchinensis*. *Biological Chemistry*, **385**, 185-189.
- Vuong, L. T., Franke, A. A., Custer, L. J. & Murphy, S. P. (2006). *Momordica cochinchinensis* Spreng. (gac) fruit carotenoids reevaluated. *Journal of Food Composition and Analysis*, **19**, 664-668.
- Wong, R. C. H., Fong, W. P. & Ng, T. B. (2004). Multiple trypsin inhibitors from *Momordica cochinchinensis* seeds, the Chinese drug mubiezhi. *Peptides (New York, NY, United States)*, **25**, 163-169.

- Xiao, C., Hu, S. & Rajput, Z. (2007). Adjuvant effect of an extract from *Cochinchina momordica* seeds on the immune responses to ovalbumin in mice. *Frontiers of Agriculture in China*, **1**, 90-95.
- Yeung, H. W., Ng, T. B., Wong, N. S. & Li, W. W. (1987). Isolation and characterization of an abortifacient protein, momorcochin, from root tubers of *Momordica cochinchinensis* (family Cucurbitaceae). *International Journal of Peptide & Protein Research*, **30**, 135-140.

Bildereferanser

1. http://www.ctu.edu.vn/~dvxe/cay_co/gac/traigac2.jpg, 02.05.09
2. <http://www.asm.org.au/lifestyle/herbs-for-health/gac-fruit/>, 02.05.09

PAVETTA INDICA

Latinsk navn: *Pavetta indica* L.

Familie: *Rubiaceae*

Burmesisk navn: Ponnayeik

Litt om planten

Pavetta indica er en stor busk som kan bli 0.6-1.2 meter høy. Den har hvite velduftende blomster og svarte kuleformede bær. Busken finnes i store deler av India, Sri Lanka, Malayiske halvøy, Sør-Kina og Nord-Australia (Kirtikar *et al.*, 1975).

Tradisjonell bruk

Burma:

Lakserende effekt og ved vatersott/ødem (Nordal, 1963).

India:

Roten er bitter og virker lakserende, og ble gitt ved mage-tarm problemer. Bladene ble kokt og brukt mot smerter ved hemoroider (Kirtikar *et al.*, 1975).

Indokina:

En infusjon ble gitt som kur ved reumatisme (Kirtikar *et al.*, 1975).

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Frø:

Prosent fetttsyreinhold av frøolje har blitt rapportert å være: 2.7 % myristinsyre, 34.2 % palmitinsyre, 5.5 % stearinsyre, 26.4 % oljesyre, 21.3 % linsyre, 1.5 % linolensyre, 3.8 % arakidonsyre og 4.6 % behensyre (Srivastava *et al.*, 1999).

Biologiske studier

Antiinflammatorisk effekt

En studie har evaluert antiinflammatorisk potensial av *P. indica*. Albino Wistar hannrotter, 200-250 g, ble brukt under forsøket. Metanolekstrakt av bladene ble testet mot karragenin-, histamin- og dekstran-indusert ødem på rottepoter. I tillegg ble det gjort en kronisk test, hvor det ble målt granulomdannelse i bomullsgranulater som ble operert inn i rotter.

Resultatene viste en signifikant antiinflammatorisk aktivitet, som var sammenlignbar med indometacin og diklofenak. Ekstraktet på 400 mg/kg hadde maksimum hemming på henholdsvis 48.1 %, 24.22 % og 41.10 % for karragenin, dekstran og histamin. I den kroniske testen ble det observert en 62.78 % reduksjon i granulomvekt, ved dosen 500 mg/kg (Mandal Subhash *et al.*, 2003).

Antimikrobiell aktivitet

Rene og fortynnede frøoljer ble testet mot gram-positive og gram-negative bakterier, og patogene og ikke-patogene sopp for dets antimikrobielle effekt. Eksperimentene ble repetert tre ganger, og gjennomsnittlig hemningssone ble registrert.

Det viste seg at frøolje hadde en begrenset aktivitet for de organismene som ble testet.

Hemmende aktivitet ble observert mot *S. pyogenes* og *C. diphtheria*, selv ved en veldig lav fortynning (se tabell 1). For gram-negative bakterier ble effekten på *E. coli* observert å være høy, og den hemmende effekten ble heller ikke redusert ved fortynning (se tabell 2). Frøolje viste også effekt mot noen sopparter som ble testet (se tabell 3) (Srivastava *et al.*, 1999).

Tabell 1. Antimikrobiell effekt av frøolje mot gram-positive bakterier.

Bakterie	Hemmingssone (mm)					
	Penicillin (100 mg/ml)	Kontroll	Ren olje	1:100	1:250	1:500
<i>S. aureus</i>	23	R	16	16	R	R
<i>S. pyogenes</i>	21	R	13	11	11	11
<i>S. viridans</i>	20	R	R	R	R	R
<i>C. diphtheriae</i>	19	R	11	11	11	11
<i>D. pneumoniae</i>	17	R	R	R	R	R

R indikerer resistens

Tabell 2. Antimikrobiell effekt av frøolje mot gram-negative bakterier.

Bakterie	Hemmingssone (mm)					
	Penicillin (100 mg/ml)	Kontroll	Ren olje	1:100	1:250	1:500
<i>A.S.B</i>	22	R	14	14	14	14
<i>E. coli</i>	19	R	16	15	15	15
<i>B. proteus</i>	14	R	R	R	R	R
<i>S. shiga</i>	16	R	13	13	13	13
<i>S. typhi</i>	14	R	R	R	R	R

R indikerer resistens

Tabell 3. Antimikrobiell effekt av frøolje mot patogene og ikke-patogene sopp.

Sopp	Hemmingssone (mm)					
	Resorcinol (100 mg/ml)	Kontroll	Ren olje	1:100	1:250	1:500
<i>A. fumigatis</i>	23	R	14	14	14	14
<i>A. niger</i>	22	R	17	15	13	R
<i>A. oryzae</i>	19	R	12	11	11	11
<i>A. flavus</i>	18	R	R	R	R	R
<i>P. destructum</i>	20	R	R	R	R	R
<i>R. cans</i>	17	R	R	R	R	R
<i>B. globosum</i>	16	R	13	13	13	13

R indikerer resistens

Toksikologiske studier

Ingen studier funnet

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Det har blitt gjort få vitenskapelige studier av *P. indica*. En studie har rapportert antiinflammatorisk aktivitet av bladekstrakt, ved bruk av karragenin-indusert ødem på rottemodell. Aktiviteten ser ut til å ha sammenheng med den hemmende effekten på serotonin. Resultatet var sammenlignbart med indometacin og diklofenak. Ekstraktet indikerte også en signifikant antiinflammatorisk aktivitet i bomullsgranulattesten (kroniske testen), som tyder på at det i stor grad kan redusere økningen av antallet fibroblaster og synteses av kollagen og mucopolysakkarider. *P. indica* planteekstrakt inneholder steroider og triterpenoider, og disse forbindelsene antas å være ansvarlig for aktiviteten (Mandal Subhash *et al.*, 2003). Flere studier er imidlertid nødvendig før dette kan bekreftes.

En annen studie har demonstrert antimikrobiell aktivitet. Frøolje har vist hemmende aktivitet mot blant annet *S. pyogenes*, *C. diphtheria* og *E. coli*. Effekten ble ikke redusert, selv ved en lavere fortynning. Videre studier og bestemmelser av MIC (minimum inhibitory concentration) og MEC (minimum effective concentration) må til, for å avdekke plantens antimikrobielle effektivitet (Srivastava *et al.*, 1999).

Tradisjonell bruk av planten som laksativa er ikke bekreftet i noen studier. Derimot kan de antiinflammatoriske og antimikrobielle studiene støtte den tradisjonelle bruken av planten mot reumatisme, hemoroider og mage-tarm problemer.

Referanser

- Kirtikar, K. R., Basu, B. D. & Blatter, E. (1975). Indian medicinal plants. *Bishen Singh Mahendra Pal Singh*, Dehra Dun, **2**, 1291-1292.
- Mandal Subhash, C., Mohana Lakshmi, S., Ashok Kumar, C. K., Sur Tapas, K. & Boominathan, R. (2003). Evaluation of anti-inflammatory potential of Pavetta indica Linn. leaf extract (family: Rubiaceae) in rats. *Phytotherapy research PTR*, **17**, 817-820.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.
- Srivastava, M., Saxena, A. & Baby, P. (1999). Chemical examination of the seeds and in vitro antimicrobial studies on the seed oil of Pavetta indica Linn. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India, Section A Physical Sciences*, **69**, 31-35.

ZYZIPHUS JUJUBA



ZIZYPHUS JUJUBA

Latinsk navn: *Zizyphus jujuba* Mill.(*)

Familie: *Rhamnaceae*

Synonym: *Ziziphus zizyphus* (L.) Karst, *Ziziphus jujuba* (L.) Lam.(*) (ITIS).

Burmesisk navn: Subo, Sugauk

Litt om treet

Zizyphus jujuba er et mindre løvtre som kan bli opptil 6 meter høyt. Blomstene er grønnlige, mens steinfrukten er først gul, så oransje og til slutt rødbrun omringet av et kjøttrikt fruktkjøtt. Treet vokser i store deler av India, Burma, Sri Lanka, Himalaya, Kina, Afghanistan, Afrika og Australia (Kirtikar *et al.*, 1975, Tang and Eisenbrand, 1992).

Tradisjonell bruk

Burma:

Blader og frukt hevdes å ha lakserende og blodrensende effekter (Nordal, 1963).

India:

Roten er bitter og kjølede og ble brukt mot hodepine, feber og sår. Barken ble brukt mot byller, dysenteri og diaré. Bladene virket sårhelende, anthelmintisk, antipyretisk, reduserte fedme og ble brukt mot diaré, stomatitis, astma og ved leverkomplikasjoner. Moden frukt virket lakserende, styrkende, hindret oppkast og var nyttig ved feber og sår. Frøene kurerer øyesykdommer, hoste og astma (Kirtikar *et al.*, 1975).

Kambodsja:

Barken ble brukt som blodstillende middel ved tannkjøttbetennelse og dysenteri, mens bladene ble brukt mot øyekatarr (Kirtikar *et al.*, 1975).

Kina:

Planten ble brukt mot søvnløshet, nervesvekkelse og irritasjoner (Li, 2002). I tillegg som tonikum og som sedativt middel (Tang and Eisenbrand, 1992).

VITENSKAPELIGE UNDERSØKELSER

Kjemiske studier av innholdsstoffer

Røtter:

En videre separasjon av den vannuoppløselige fraksjonen av etanolekstraktet fra roten til, har ført til isolering av tre nye triterpen estere. Disse forbindelsene ble karakterisert som 2-O-protocatechuoylalifitolsyre, 2 α -hydroksypyraakrensyre og 3-O-protocatechuoylceanotiksyre (Lee *et al.*, 1996).

Bark:

Tre flavonoider (kaempferol-7-metyleter, kaempferol og myrecetin) sammen med et syklopeptid alkaloid (nummularin-K), har blitt isolert fra barken (Pandey *et al.*, 2008).

Et nytt syklopeptid alkaloid, jubanin-C, sammen med kjente alkaloider (scutianin-C og zizyphin-A) har blitt isolert og identifisert ved bruk av spektralanalyse (Tripathi *et al.*, 2001).

I både bark og røtter har en pentasyklisk triterpenoid, zizyberalansyre, blitt isolert (Kundu *et al.*, 1989).

Blader:

Åtte monomere katekiner, fire dimere proantocyanidiner og fire oligomere proantocyanidiner har blitt isolert fra blader og bark (Malik *et al.*, 1997).

Tre nye dammaran saponiner, jujubasaponin IV-VI, sammen med zizyphus saponinene I-III og jujubosid B, ble isolert fra bladene (Yoshikawa *et al.*, 1992).

Frø:

Åtte flavonoider ble isolert av etanolekstrakt fra frøene til *Z. jujuba*. På grunnlag kjemiske og spektrale analyser, ble disse forbindelsene identifisert som swertish, puerarin, 6'''-feruloylspinosin, apigenin-6-C- β -D-glukopyranosid, spinosin, 6'''-feruloylisopinosin, isopinosin og isoviteksin-2''-O- β -D-lukopyranosid (Cheng *et al.*, 2000).

To saponiner, jujubosid A og B, har blitt isolert og strukturbestemt (Otsuka *et al.*, 1978).

*Biologiske studier***Effekt av vannløselig karbohydrat-konsentrat på tarm og feces**

En forskningsgruppe fra Taiwan har undersøkt effekten av vannløselig karbohydrat-konsentrat av *Z. jujuba* på tarm og feces, ved bruk av hamster som dyremodell. Ved å følge den tradisjonelle metoden ble fruktkjøtt og frø delt for hånd, blandet med destillert vann (100 g/l) og kokt i to timer under omrøring. Deretter ble det filtrert og en tykk puré ble brukt for videre klargjøring og undersøkelse. Dyrene fikk tester med enten lav-, medium- eller høydose dietter som tilsvarte 1.7, 5 og 15 g/kg ekstrakt i 30 dager. Mengden ammoniakk, fekal fuktighet og bakteriell enzymaktivitet i feces ble deretter undersøkt.

Resultatene indikerte at vannløselig karbohydrat konsentrat har effekt på det gastrointestinale miljøet.

En signifikant forkortet gastrointestinal transittid med 34.2 og 57.3 % ble observert for dosene på 5 og 15 g/kg, sammenlignet med kontrollgruppen. Innholdet av fuktighet i feces med de samme dosene var mye høyere (147-170 %) enn kontrollen. I tillegg ble det sett en redusert produksjon av ammoniakk, og en mindre aktivitet av β -D-glukuronidase (73-73.8 %), β -D-glukosidase (58.2-85.7 %), mukinase (46.2-72.6 %) og urease (31.9-48.7 %) i feces (Huang *et al.*, 2008a).

Sedativ og hypnotisk effekt

Frø av *Z. jujuba* har lenge vært brukt som tradisjonell kinesisk medisin mot søvnløshet. For å analysere de effektive komponentene, har en gruppe forskere fra Kina undersøkt og sammenlignet de sedative og hypnotiske effektene av flavonoider, saponiner og polysakkarider ved bruk av dyremodell. Alle de tre forbindelsene ble gitt oralt som suspensjoner (17 g/kg per dag) i bestemte dager. Det ble gjort tester på spontan motilitet, koordinerte bevegelser og natrium barbital-indusert søvntid på mus.

Sammenlignet med kontrollgruppen viste polysakkarid gruppen ingen forskjell i de to første testene. Flavonoid gruppen og saponin gruppen viste derimot en signifikant forskjell i testen på koordinerte bevegelser. Test på natrium barbital-indusert søvn gav heller ingen forskjell for polysakkarid gruppen, sammenlignet med kontrollgruppen. Flavonoid gruppen og saponin gruppen viste en signifikant forskjell, der antallet sovende dyr økte med henholdsvis 48 % og 67 % (Jiang *et al.*, 2007a).

Jiang *et al.* (2007b) har også sett nærmere på de sedative og hypnotiske effektene av saponiner fra *Z. jujuba*, da disse ble betraktet som hovedforbindelsen for aktiviteten. Silica gel kolonnekromatografi og TLC ble brukt for å rense råekstraktet for totale saponiner, mens HPLC analysen avdekket to komponenter (forbindelse I og II). Forbindelsene ble gitt oralt som suspensjoner (17 g/kg per dag) til mus i bestemte dager, og de samme testene som nevnt i forrige studie ble utført (spontan motilitet, koordinerte bevegelser og natrium babital-indusert søvntid).

Resultatene viste at forbindelse I og II reduserte motiliteten i mus med henholdsvis 69 % og 43 %, sammenlignet med kontrollgruppen. I testen på koordinerte bevegelser var forbindelse I signifikant forskjellig fra kontrollgruppen. Begge forbindelsene viste ellers en forlenget søvntid, og antall prosent dyr som sovnet økte med 0 % for kontrollen, 30 % for forbindelse I og 20 % for forbindelse II.

Frukten til *Z. jujuba* har også blitt evaluert for sedativ aktivitet. Metanolekstrakt ble fraksjonert og hver fraksjon ble testet for forlengelse av heksobarbital-indusert søvntid i mus. Både eteroppløselig alkaloid og BuOH fraksjonen viste sterk aktivitet, som var doseavhengig. Spesifikk aktivitet av Et₂O alkaloid fraksjonen var høyere enn for BuOH fraksjonen. De aktive alkaloidforbindelsene ble karakterisert som lysicamin og nornuciferin, ved bruk av kolonnekromatografi og TLC (Han and Park, 1987).

Anxyolitisk aktivitet

Peng *et al.* (2000) har undersøkt den anxiolytiske aktiviteten til *Z. jujuba*. Etanolekstrakt av frøene ble gitt oralt til ICR hannmus (18-25 g) ved dosene 0.5, 1 og 2 g/kg, og dyrene ble deretter evaluert for atferd i "black and white" test (BWT) og i en labyrint test (elevated plus maze, EPM). Heksobarbital-indusert søvntid ble også undersøkt hos dyrene.

Frøekstraktet ved dosene 0.5, 1 og 2 g/kg økte tiden på den første inngangen, tiden på å være inne i det hvite rommet, totale forandringer mellom rommene og reduserte tiden dyrene var i det svarte rommet. I EPM testen ble det sett at dosene 0.5 og 1 g/kg, økte prosentdelen av innganger og tiden dyrene brukte i "the open arms". I "closed arms" ble prosentdelen av innganger og tid redusert. Det ble også sett en forlenget heksobarbital-indusert søvntid i mus ved dosen 1 g/kg.

Hemmende effekt på histaminfrigjøring og immunologisk adjuvansaktivitet

I løpet av studier på bioaktive saponiner og glykosider fra naturlige medisiner og medisinske matvarer, ble tre nye dammaran triterpen oligoglykosider isolert fra metanolekstrakt av frøene til *Z. jujuba*. Disse ble identifisert som jujubosid A₁ og C og acetyljujubosid B. Siden dammaran triterpen glykosidene hovenidulciosid A₁, A₂, B₁ og B₂ har tidligere vist hemmende aktivitet på histaminfrigjøring, ble de nye forbindelsene også forventet å ha samme egenskaper. Ved bruk av rotte peritoneal eksudatceller, indusert av antigen-antistoff reaksjon, ble forbindelsene påvist å ha hemmende aktivitet på histaminfrigjøringen (Yoshikawa *et al.*, 1997).

Protojujubosider og jujubosider isolert fra frøene ble også undersøkt for immunologisk adjuvansaktivitet, siden treet lenge har vært kjent for å ha en tonisk effekt i den kinesiske folkemedisinen. Ved bruk av PHA test og ELISA system, ble protojujubosid A og B og jujubosid A, B og C vist å ha sterke immunologiske adjuvansaktiviteter (Matsuda *et al.*, 1999).

Antikomplementær aktivitet

Komplementsystemet er en viktig del av immunsystemet og blir aktivert av en kaskademekanisme via en antigen-antistoff mediert prosess (klassisk aktiveringsvei, CP), en antistoffavhengig prosess (alternativ aktiveringsvei, AP) eller gjennom en mannan bindende lektin/MBL assosiert serin protease (MBL/MASP). Ved komplementaktivering vil komponentene i kaskaden indusere frigjøring av mediatorer fra mastceller og lymfocytter. Denne effekten er som regel gunstig for verten, men kan i enkelte tilfeller gi alvorlige bivirkninger og sykdommer (eks. reumatoid artritt) avhengig av graden på aktiveringen. En modulering av komplementaktivering kan derfor være svært viktig ved behandling av inflammasjon (Lee *et al.*, 2004).

Under en screening av planteekstrakter, ble den komplementhemmende aktiviteten av *Z. jujuba* undersøkt. Den EtOAc – løselige fraksjonen fra metanolekstraktet av frukten førte til isolering av 11 triterpenoider. Disse ble undersøkt for anti-komplement aktivitet gjennom den klassiske aktiveringsveien ved bruk av Mayer-metoden.

Forbindelsene 3-O-trans-p-kumaroyl maslinsyre, 3-O-trans-p-kumaroyl maslinsyre og oleanolsyre (oleanan triterpener), viste hemmende aktivitet på CP med IC₅₀-verdier på henholdsvis 101.4, 143.9 og 163.4 µM. De andre forbindelser, ceanotan og lupan triterpener, viste seg å være inaktive (Lee *et al.*, 2004).

Effekt på fagocytose av humane neutrofiler

Alkoholekstrakt av blader har blitt undersøkt på neutrofil fagocytffunksjon, ved bruk av forskjellige *in vitro* metoder som lokomosjon (bevegelse fra sted til sted) og kjemotakse test, immunmodulerende aktivitet ved "slide" metoden og kvalitativ nitroblå tetrazolium (NBT) test ved bruk av humane neutrofiler.

Z. jujuba bladekstrakt økte signifikant neutrofil kjemotaksebevegelsene, som ble indikert ved en økning av antallet celler i den nedre overflaten av et filter. Ved "slide" metoden ble opptaket av mikroorganismer studert. Det ble observert en signifikant økning i opptak av *Candida albicans*, som tydet på en forsterket effekt av fagocyt aktiviteten. En signifikant økning i intracellulær reduksjon av NBT farge til formazan (dyp blå forbindelse) av neutrofiler, indikerte også økt intracellulær drepende egenskaper (Ganachari *et al.*, 2004).

Antiinflammatorisk aktivitet

En studie har evaluert antiinflammatorisk aktivitet av *Z. jujuba*. Blader ble ekstrahert med 70 % etanol, og dosene 200, 400 og 600 mg/kg ble undersøkt på akutt karragenin-indusert ødem på Wistar rottepoter. Potevolumet ble målt, og prosent hemming av ødemet etter 3 timer ble kalkulert.

Resultatene indikerte en signifikant redusering i potevolum av alle de tre dosene som ble gitt, sammenlignet med kontrollgruppen. Ekstraktet på 600 mg/kg viste høyest antiinflammatorisk effekt, og var sammenlignbar med natrium diklofenak (100 mg/kg). Prosent hemming av ødem etter 3 timer for 200, 400, 600 mg/kg ekstrakt og natrium diklofenak var henholdsvis 44.5 %, 62.2 %, 81.8 % og 88.6 % (Kumar *et al.*, 2004).

Antiulcus aktivitet

Ganachari and Kumar (2004) har evaluert antiulcus aktivitet av *Z. jujuba* ved bruk av forskjellige eksperimentelle rottemodeller. Etanolekstrakt av blader i dosene 200, 400 og 600 mg/kg, ble testet på pylorus ombinding (pylorus ligation), etanol og aspirin-indusert akutt magesår i Wistar rotter.

Fra pylorus ombindingsmodell ble det sett en signifikant reduksjon i ulcus-indeks, for rotter behandlet med dosene 400 og 600 mg/kg. Verdiene var henholdsvis 0.40 ± 0.03 og 0.33 ± 0.02 , sammenlignet med kontrollgruppen som var 0.86 ± 0.02 . Dosen på 200 mg/kg viste lav aktivitet, med en ulcus-indeks verdi på 0.68 ± 0.04 . Modellen indikerte også signifikant reduksjon i volumet av magesaft og fritt og total syreinnhold, for alle de behandlede dosene. I etanol-indusert ulcus, ble dosene 400 og 600 mg/kg funnet å beskytte gastrisk mucosa ved å redusere lesjoner. En signifikant økning i gjennomsnittlig mengde mucosa ble sett for dosene. Signifikant reduksjon i ulcus-indeks for alle dosene, ble sett i eksperimentet med aspirin.

Prosent hemming av ulcus ble 39.4 %, 56.1 % og 69.7 % for dosene 200, 400 og 600 mg/kg, og 65.2 % for ranitidin (Ganachari and Kumar, 2004).

Beskyttende effekt mot hydrokinon-indusert klastogenitet (spalter opp arvestoff)

Hydrokinoner er et myelotoksin (toksin i ben/ryggmarg) som er funnet i mange matvarer og gjennom metabolisme av benzen. De har sterkere mutagenitet enn andre metabolitter (som for eks. P-benzokinon), og er svært cytotoxisk for melanocytter. I tillegg har de vist seg å være genotoksisk i mange *in vitro* og *in vivo* testsystemer, og kan metaboliseres til benzokinoner som er potente hematotoksiske, genotoksiske og karcinogene forbindelser (Ghaly *et al.*, 2008).

I en studie har den beskyttende effekten av *Z. jujuba* og *Origanum majorana* bladedstrakt mot hydrokinon-indusert genotoksisitet i hannmus blitt evaluert. Dyrene i de forskjellige behandlingsgruppene ble administrert oralt i to uker som følgende: gruppe 1 var negativ kontroll, gruppe 2 mottok *Z. jujuba* ekstrakt (0.5 g/kg kroppsvekt) i vannholdig løsning, gruppe 3 mottok samme dose med *Origanum majorana* ekstrakt, gruppe 4 mottok hydrokinoner (125 mg/kg kroppsvekt), gruppe 5 mottok hydrokinoner og *Z. jujuba* og gruppe 6 mottok hydrokinoner og *Origanum majorana*. Etter behandlingsperioden fikk dyrene kolcicin (0.5 %) i.p., ble ofret og metafaser ble deretter undersøkt for kromosom strukturavvik.

Resultatene indikerte at behandling med hydrokinoner førte til en signifikant økning i frekvensen av kromosomavvik i beinmargsceller, sammenlignet med kontrollgruppen eller gruppen som mottok *Z. jujuba* ekstrakt alene eller i kombinasjon med hydrokinoner. Disse avvikene inkluderte kromosom spaltninger, utsletting, brudd, ende til ende forbindelser og endomitose. En slik effekt ble også sett i spermocytter og spermatogoniale celler, hvor den kombinerte behandlingen hadde en gjenopprettende effekt på antallet kromosomavvik (Ghaly *et al.*, 2008).

Antikreft aktivitet

Antikreft aktivitet av *Z. jujuba* på HepG2 celler ble studert av Huang *et al.* (2007). Studien indikerte at ekstraktet kunne redusere celleviabiliteten på en doseavhengig måte. Ved en videre undersøkelse ble det avdekket at kloroformdelen ($\text{CHCl}_3\text{-F}$) var den mest effektive i forhold til andre fraksjoner. Undersøkelsen på cellyklus viste at $\text{CHCl}_3\text{-F}$ induserte ikke bare apoptose i Sub-G1 fasen, men påvirket også fasene G1 (100 $\mu\text{g/ml}$) og G2/M ved en høyere konsentrasjon (200 $\mu\text{g/ml}$). En økning av intracellulær ROS nivå ble også sett for behandlingen med 100 $\mu\text{g/ml}$.

Den samme forskningsgruppen har også undersøkt om $\text{CHCl}_3\text{-F}$ og grønn te ekstrakt har en synergistisk effekt på HepG2 celler (Huang *et al.*, 2008b). Resultatene viste at grønn te forsterket den cytotoxiske effekten av $\text{CHCl}_3\text{-F}$ på HepG2 celler. Det ble observert en større effekt på G1 fasen ved cellyklus, mens ingen endring ble sett på apoptose.

Cytotoksisk aktivitet

I en studie har 11 triterpensyrer blitt isolert fra frukten til *Z. jujuba*, og undersøkt for cytotoksisk aktivitet. Forbindelsene ble isolert fra den EtOAc-løselige fraksjonen av MeOH ekstraktet med kolonnekromatografi, og identifisert som colubrinsyre (1), alfitolsyre (2), 3-0-cis-p-kumaroylalfitolsyre (3), 3-0-trans-p-kumaroylalfitolsyre (4), [9],3-0-cis-p-kumaroylmaslinsyre (5), 3-0-trans-p-kumaroylmaslinsyre (6), betulinsyre (7), oleanolsyre (8), betulonsyre (9), oleanonsyre (10) og zizyberenalsyre (11). Alle forbindelsene ble testet for cytotoksisk aktivitet mot K562, B16(F-10), SK-MEL-2, PC-3, LOX-IMVI og A549 tumor cellelinjer ved bruk av sulforhodamin B (SRB) metoden.

Studien viste at oleanan forbindelsene (5, 6, 8 og 10) hadde ingen cytotoksisk aktivitet mot noen av tumorcellelinjene. Lupan forbindelsene 3-0-cis-p-kumaroylalfitolsyre (3), 3-O-trans-p-kumaroylalfitolsyre (4), betulinsyre (7) og betulonsyre (9) viste derimot cytotoksisk aktivitet. Aktiviteten ble funnet å være høyest for 3-0-cis/trans-p-kumaroylalfitol (Lee *et al.*, 2003).

I en annen studie har triterpenene zizyberenalsyre, oleanonsyre, ursolonsyre og betulonsyre isolert fra frukten, vist å ha anti-HBsAg og anti-HBeAg aktivitet mot MS-G2 celler. IC₅₀ verdiene ble funnet å være 41.9 ± 5.3 for zizyberenalsyre, 55.2 ± 13.2 for oleanonsyre, >100 for ursolonsyre og $71.7 \pm 16.9 \mu\text{M}$ for betulonsyre (Huang *et al.*, 2001).

Antioksidant aktivitet

Metanolekstrakt av fruktene og bladene har blitt evaluert for antioksidant aktivitet. Den antioksidative aktiviteten ble undersøkt i solsikkeolje 98 °C ved å måle peroksid verdier, og med spektrofotometriske metoder ved bruk av 1,1 difenyl-2-pikrylhydrazyl (DPPH) frie radikaler.

Studien viste at etanolekstrakt av frukt hadde antioksidant aktivitet i solsikkeolje undersøkelsen, mens alle de andre ekstraktene hadde en pro-oksidant virkning. Flavonoider med hydroksylgrupper i C-3 posisjonen ble funnet å være de mest effektive radikal scavengers, med sterk antioksidant aktivitet og høy evne til å avfarge DPPH løsningen (Lupea *et al.*, 2008).

Toksikologiske studier

Ingen studier funnet

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Søk i litteraturen viser at *Z. jujuba* Mill. er en meget kjent og mye studert plante i Kina. *Z. jujuba* Lam.(*) har derimot blitt mindre studert.

Fra en studie har *Z. jujuba* blitt rapportert å ha en gunstig effekt på mage-tarm systemet. Det

ble observert at vannløselig karbohydrat-konsentrat forkortet gastrointestinal transittid med 34.2 og 57.3 % (for dosene 5 og 15 g kg⁻¹), og økte innholdet av fuktigheten i feces med 147-170 %, sammenlignet med kontrollgruppen. De fekale parameterne viste en opprettholdende effekt på tarmhelsen, ved å redusere eksponering av tarm mucosa for toksisk ammoniakk og andre skadelige substanser (Huang *et al.*, 2008a).

En gruppe forskere fra Kina har undersøkt og sammenlignet de sedative og hypnotiske effektene av flavonoider, saponiner og polysakkarider isolert fra *Z. jujuba*. Studien viste at saponiner hadde mest sedativ og hypnotisk effekt. Flavonoider viste også effekt, men denne var lavere enn for saponiner. Polysakkarider hadde derimot ingen effekt (Jiang *et al.*, 2007a). De sedative og hypnotiske effektene av saponiner har også blitt studert i en annen studie, hvor det resulterte til isolering av to forbindelser (forbindelse I og II). Resultatene indikerte at begge hadde sedative og hypnotiske egenskaper i mus, men at forbindelse I hadde sterkere effekt (Jiang *et al.*, 2007b).

Alkaloider fra frukten har også blitt rapportert å ha sedativ effekt ved undersøkelse på forlengelse av heksobarbital-indusert søvntid i mus. De aktive alkaloidforbindelsene ble identifisert som lysicamin og nornuciferin (Han and Park, 1987)

Anxylitisk aktivitet av *Z. jujuba* har blitt rapportert av Peng *et al.* (2000), ved bruk av "black and white" test (BWT), labyrint test (elevated plus maze, EPM) og undersøkelse på heksobarbital-indusert søvntid. Mekanismen for aktiviteten ble antydnet å være relatert til en reduksjon av monoaminerg aktivitet i hjernen. Studien indikerte at frøekstrakt hadde en anxylitisk effekt ved en lav dose, og sedativ effekt ved høyere dose.

Saponiner fra *Z. jujuba* har blitt undersøkt for antiallergisk aktivitet og immunologisk adjuvanseffekt. Ved bruk av rotte peritoneal eksudatceller indusert av antigen-antistoff reaksjon, ble forbindelsene jujubosid A₁ og C og acetyljujubosid B observert å ha hemmende aktivitet på histaminfrigjøringen (Yoshikawa *et al.*, 1997). PHA og ELISA test demonstrerte at protojujubosid A og B og jujubosid A, B og C, hadde en sterk immunologisk adjuvansaktivitet (Matsuda *et al.*, 1999).

Bladekstrakt har i en studie blitt konkludert å stimulere cellemediert immunsystem ved å øke neutrofil fagocytisk aktivitet, doseavhengig. Ekstraktet viste seg å stimulere kjemotakse, fagocytose og intracellulær drepende potensial av humane neutrofiler, ved konsentrasjonsområdene 5-50 µg/ml. Studien antyder at bladekstrakt kan være nyttig som adjuvans i mange immunosuppressive kliniske forhold (Ganachari *et al.*, 2004).

Olean triterpener (3-O-trans-p-kumaroyl maslinsyre, 3-O-trans-p-kumaroyl maslinsyre og oleanolsyre) har i en studie vist anti-komplement aktivitet gjennom den klassiske aktiveringsveien (CP). De andre triterpenene, ceanotan og lupantriterpener, var inaktive. Olean-strukturen ser dermed ut til å spille en viktig rolle for anti-komplement aktiviteten (Lee *et al.*, 2004).

Bruk av metoden karragenin-indusert ødem på rottepoter, har vist signifikant antiinflammatorisk aktivitet av alkoholekstrakt av blader. Ekstraktet på 600 mg/kg indikerte høyest aktivitet, og var sammenlignbar med natrium diklofenak (100 mg/kg). Forskningsgruppen antyder at effekten kommer hovedsakelig av hemmende frigjøring av inflammatoriske mediatorer (Kumar *et al.*, 2004).

Ganachari and Kumar (2004) har rapportert antiulcus aktivitet av etanolekstrakt av blader, ved bruk av modellene pylorus ombinding (pylorus ligation), etanol og aspirin-indusert akutt magesår i rotter. Ekstraktene reduserte verdiene av ulcus-indeks, volumet av magesaft, fritt og total syreinnhold og lesjoner. En signifikant økning i gjennomsnittlig mengde mucosa ble også sett. Virkemekanismen for den magebeskyttende effekten ble antatt å være knyttet til ekstraktets antisekretoriske og cytoprotektive egenskaper.

En studie har rapportert beskyttende effekt av *Z. jujuba* ekstrakt mot hydrokinon-indusert genotoksisitet i mus. Gruppen som mottok *Z. jujuba* ekstrakt i kombinasjon med hydrokinoner, viste en gjenopprettende effekt på antallet kromosomavvik i beinmarg, spermocytter og spermatogoniale celler. Effekten ble antydnet å komme av det høye innholdet av forskjellige antioksidant forbindelser, og evnen til å fange frie radikaler produsert av hydrokinoner (Ghaly *et al.*, 2008).

Antikreft og cytotoxisk aktivitet har blitt rapportert i flere studier. Blant annet har *Z. jujuba* ekstrakt vist hemmende aktivitet mot HepG2 celler, der kloroformdelen ($\text{CHCl}_3\text{-F}$) var den mest effektive i forhold til andre fraksjoner (Huang *et al.*, 2007). $\text{CHCl}_3\text{-F}$ sammen med grønne te har også blitt rapportert å ha synergistisk effekt på HepG2 celler (Huang *et al.*, 2008b).

Lupan forbindelsene 3-0-cis-p-kumaroylalfitol, 3-O-trans-p-kumaroylalfitol, betulinsyre og betulonsyre har demonstrert cytotoxisk aktivitet mot K562, B16 (F-10), SK-MEL-2, PC-3, LOX-IMVI og A549 tumorcellelinjer. Aktiviteten ble funnet å være høyest for 3-0-cis/trans-p-kumaroylalfitol. Dette tyder på at kumaroyl-halvdelen ved C-3 posisjonen av lupan triterpenet, kan være viktig for økt cytotoxisk aktivitet (Lee *et al.*, 2003). I tillegg har en annen studie demonstrert anti-HBsAg og anti-HBeAg aktivitet mot MS-G2 celler av triterpenene zizyberensyre, oleanonsyre, ursolonsyre og betulonsyre (Huang *et al.*, 2001).

Antioksidant effekt av *Z. jujuba* har også blitt rapportert. Studien konkluderte med at flavonoider med hydroksylgrupper i C-3 posisjonen var de mest effektive radikal scavengers, med en høy antioksidant aktivitet (Lupea *et al.*, 2008).

Den biologiske studien som viser effekt av vannløselig karbohydrat konsentrat på tarm og feces, kan støtte tradisjonell bruk av planten som lakserende middel. Studier på sedativ, hypnotisk og anxyolitisk aktivitet, bekrefter plantens bruk mot søvnløshet, nervesvekkelser, irritasjoner og som sedativum i Kina. I tillegg kan antikomplementær aktivitet være relatert til tradisjonell bruk mot feber, sår, byller, dysenteri, stomatitt og tannkjøttbetennelse. Toksisiteten av planten har ikke blitt undersøkt, og dette bør gjøres før det kan anbefales til allmenne bruk.

Referanser

- Cheng, G., Bai, Y., Zhao, Y., Tao, J., Liu, Y., Tu, G., Ma, L., Liao, N. & Xu, X. (2000). Flavonoids from *Ziziphus jujuba* Mill var. *spinosa*. *Tetrahedron*, **56**, 8915-8920.
- Ganachari, M. & Kumar, S. (2004). Anti-ulcer properties of *Ziziphus jujuba* Lam leaves extract in rats. *Journal of Natural Remedies*, **4**, 103-108.
- Ganachari, M., Kumar, S. & Bhat, K. (2004). Effect of *Ziziphus jujuba* leaves extract on phagocytosis by human neutrophils. *Journal of Natural Remedies*, **4**, 47-51.
- Ghaly, I. S., Said, A. & Abdel-Wahhab, M. A. (2008). *Zizyphus jujuba* and *Origanum majorana* extracts protect against hydroquinone-induced clastogenicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **25**, 10-19.
- Han, B. H. & Park, M. H. (1987). Sedative activity and the active components of *zizyphi fructus*. *Archives of Pharmacal Research*, **10**, 208-211.
- Huang, R.-L., Wang, W.-Y., Kuo, Y.-H. & Lin, Y.-L. (2001). Cytotoxic triterpenes from the fruit of *Ziziphus jujuba*. *Chinese Pharmaceutical Journal (Taipei, Taiwan)*, **53**, 179-184.
- Huang, X., Kojima-Yuasa, A., Norikura, T., Kennedy, D. O., Hasuma, T. & Matsui-Yuasa, I. (2007). Mechanism of the Anti-Cancer Activity of *Zizyphus jujuba* in HepG2 Cells. *American Journal of Chinese Medicine*, **35**, 517-532.
- Huang, X., Kojima-Yuasa, A., Xu, S., Norikura, T., Kennedy, D. O., Hasuma, T. & Matsui-Yuasa, I. (2008b). Green Tea Extract Enhances the Selective Cytotoxic Activity of *Zizyphus jujuba* Extracts in HepG2 Cells. *American Journal of Chinese Medicine*, **36**, 729-744.
- Huang, Y.-L., Yen, G.-C., Sheu, F. & Chau, C.-F. (2008a). Effects of water-soluble carbohydrate concentrate from Chinese jujube on different intestinal and fecal indices. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **56**, 1734-1739.
- Jiang, J.-G., Huang, X.-J. & Chen, J. (2007b). Separation and purification of saponins from Semen *Ziziphus jujuba* and their sedative and hypnotic effects. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **59**, 1175-1180.
- Jiang, J.-G., Huang, X.-J., Chen, J. & Lin, Q.-S. (2007a). Comparison of the sedative and hypnotic effects of flavonoids, saponins, and polysaccharides extracted from Semen *Ziziphus jujube*. *Natural Product Research, Part B Bioactive Natural Products*, **21**, 310-320.
- Kirtikar, K. R., Basu, B. D. & Blatter, E. (1975). Indian medicinal plants. *Bishen Singh Mahendra Pal Singh*, Dehra Dun, **1**, 589-591.
- Kumar, S., Ganachari, M., Banappa & Nagoor, V. (2004). Anti-inflammatory activity of *Ziziphus jujuba* Lam leaves extract in rats. *Journal of Natural Remedies*, **4**, 183-185.
- Kundu, A. B., Barik, B. R., Mondal, D. N., Dey, A. K. & Banerji, A. (1989). Zizyberanolic acid, a pentacyclic triterpenoid of *Zizyphus jujuba*. *Phytochemistry*, **28**, 3155-3158.
- Lee, S.-M., Park, J.-G., Lee, Y.-H., Lee, C.-G., Min, B.-S., Kim, J.-H. & Lee, H.-K. (2004). Anti-complementary activity of triterpenoids from fruits of *Zizyphus jujuba*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **27**, 1883-1886.
- Lee, S.-S., Lin, B.-F. & Liu, K. C. (1996). Three triterpene esters from *Zizyphus jujuba*. *Phytochemistry*, **43**, 847-851.
- Lee, S. M., Min, B. S., Lee, C.-G., Kim, K.-S. & Kho, Y. H. (2003). Cytotoxic triterpenoids from the fruits of *Zizyphus jujuba*. *Planta Medica*, **69**, 1051-1054.
- Li, T. S. C. (2002). Chinese and related North American herbs: phytopharmacology and therapeutic values. *CRC Press*, Boca Raton, 439.
- Lupea, A. X., Pop, M. & Cacig, S. (2008). Structure-radical scavenging activity relationships of flavonoids from *Ziziphus* and *Hydrangea* extracts. *Revista de Chimie (Bucharest, Romania)*, **59**, 309-313.
- Malik, A., Kuliev, Z. A., Akhmedov, Y. A., Vdovin, A. D. & Abdullaev, N. D. (1997). Proanthocyanidins of *Ziziphus jujuba*. *Chemistry of Natural Compounds (Translation of Khimiya Prirodnykh Soedinenii)*, **33**, 165-173.
- Matsuda, H., Murakami, T., Ikebata, A., Yamahara, J. & Yoshikawa, M. (1999). Bioactive saponins and glycosides. XIV. Structure elucidation and immunological adjuvant activity of novel protojujubogenin type triterpene bisdesmosides, protojujubosides A, B, and B1, from the

- seeds of *Zizyphus jujuba* var. *spinosa* (*Zizyphi spinosi* Semen). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **47**, 1744-1748.
- Nordal, A. (1963). The medicinal plants and crude drugs of Burma. *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, **25**, 155-185.
- Otsuka, H., Akiyama, T., Kawai, K., Shibata, S., Inoue, O. & Ogihara, Y. (1978). The structure of jujubosides A and B, the saponins isolated from the seeds of *Zizyphus jujuba*. *Phytochemistry (Elsevier)*, **17**, 1349-1352.
- Pandey, M. B., Singh, J. P., Singh, S. & Singh, A. K. (2008). Constituents of *Zizyphus jujuba*. *Journal of the Indian Chemical Society*, **85**, 555-556.
- Peng, W. H., Hsieh, M. T., Lee, Y. S., Lin, Y. C. & Liao, J. (2000). Anxiolytic effect of seed of *Zizyphus jujuba* in mouse models of anxiety. *Journal of Ethnopharmacology*, **72**, 435-441.
- Tang, W. & Eisenbrand, G. (1992). Chinese drugs of plant origin. *Springer Verlag*, Berlin, 1017-1024.
- Tripathi, M., Pandey, M. B., Jha, R. N., Pandey, V. B., Tripathi, P. N. & Singh, J. P. (2001). Cyclopeptide alkaloids from *Zizyphus jujuba*. *Fitoterapia*, **72**, 507-510.
- Yoshikawa, K., Shimon, N. & Arihara, S. (1992). Antisweet natural products. VI. Jujubasaponins IV, V and VI from *Zizyphus jujuba* Mill. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **40**, 2275-2278.
- Yoshikawa, M., Murakami, T., Ikebata, A., Wakao, S., Murakami, N., Matsuda, H. & Yamahara, J. (1997). Bioactive saponins and glycosides. X. On the constituents of *Zizyphi Spinosi* Semen, the seeds of *Zizyphus jujuba* Mill. var. *spinosa* Hu (1): structures and histamine release-inhibitory effect of jujubosides A1 and C and acetyljujuboside B. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **45**, 1186-1192.

Bildereferanser

1. <http://www.botanic.jp/plants-na/natume.htm>, 02.02.09

Referansekommentar (*)

Latinsk navn:

I litteraturen beskrives navnet til treet både med ”i” og ”y”, som *Zyziphus jujuba* og *Zizyphus jujuba*. Søk i både IPNI og ITIS gav bare navnet *Zizyphus jujuba*.

Synonym:

Det er uklart om *Z. jujuba* Lam. er synonym til *Z. jujuba* Mill.. I databasene ITIS og IPNI er de presentert som to forskjellige planter, der *Z. jujuba* Lam. er synonym til det aksepterte navnet *Z. mauritania*. Søk i Tropicos viser derimot at Lam. het tidligere Mill. I ITIS er det vanlige navnet for *Z. mauritania* (Lam. varianten) ”Indian jujube”, mens for *Z. zizyphus* (Mill. varianten) er det ”common jujube”. Søk i forskjellige nettsider tyder også på at *Z. jujuba* Lam. er den indiske varianten, mens *Z. jujuba* Mill. er vanlig i Kina. Dette kommer også fram av de vitenskapelige studiene som er funnet, der mange av de kinesiske studiene henviser til Mill. varianten. Imidlertid finnes det studier som ikke skiller mellom variantene, og som bare henviser til *Z. jujuba*. På grunn av dette og fordi navnene viser den samme slekta, går jeg ut i fra at de har tilsvarende kjemiske og biologiske egenskaper. Jeg velger derfor og ikke skille mellom variantene i litteratursøket.

KONKLUSJON:

Av de 14 burmesiske medisinsplanter brukt som laksativa, ble fire bekreftet å ha sammenheng med vitenskapelige studier:

1. *Cassia fistula*: Det har blitt rapportert et høyt innhold av sennosid B av alkoholekstrakt av frukt. Ved oral administrasjon hos rotter, ble det observert lakserende egenskaper som var i samsvar standard sennosid B. Sennosid A og B er kjent for å ha laksativ effekt og brukes i nåværende legemidler mot forstoppelser, som Pursennid og Senokot. Imidlertid har toksikologisk undersøkelse vist svak klastogenisk effekt av sennosid B og rhein, og slike legemidler bør unngås ved bruk over lengre tid.
2. *Cassia tora*: Metanolekstrakt av blader og isolert aloe-emodin har indikert lakserende effekt på rotter, som var sammenlignbar med standard sennosid tabletter. En tidligere studie fra 1983 har også vist noe lakserende effekt av isolert emodin, i forhold til sennosid A og B.
3. *Cassia obtusa*: En fransk studie har rapportert lakserende effekt på marsvin, hvor det ble indikert en stimulerende effekt på tarmmobiliteten.
4. *Mallotus philippinensis*: En tidligere studie fra 1984 har avdekket lakserende effekt av harpiks på rotter.

I tillegg ble vannløselig karbohydrat-konsentrat av *Ziziphus jujuba* funnet å forkorte gastrointestinal transittid og øke innholdet av fuktigheten i feces. Dette kan støtte den tradisjonelle bruken som laksativa.

Flere av de studerte plantene har imidlertid vist interessante effekter som ble påvist i mer enn en studie. Dette gjelder blant annet sedativ effekt av *Ziziphus jujuba*, ribosominaktiverende egenskaper av *Luffa aegyptiaca* og leverbeskyttende, antitumor og antioksidant effekt av *Emblica officinalis*. Videre studier på disse funnene kan derfor gi håp om å finne nye biologisk aktive substanser, med bedre potensial og færre bivirkninger enn dagens behandlinger.